

# Analiza Ekonomiczna

## Erleada (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgeno-  
wej [REDACTED]

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 13 kwietnia 2021 r.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

[REDACTED]

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA EKONOMICZNA .....	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny .....	12
2.1 Populacja .....	12
2.2 Oceniana interwencja.....	15
2.3 Komparatory .....	15
2.4 Efekty zdrowotne.....	17
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Erleada i wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	22
3.1 Cel.....	22
3.1.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	22
3.1.2 Źródła danych wtórnych.....	22
3.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....	23
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	23
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	26
4 Metodyka analizy ekonomicznej .....	28
4.1 Strategia analityczna.....	28
4.2 Technika analityczna.....	29
4.3 Perspektywa analizy.....	30
4.4 Horyzont czasowy .....	31
4.5 Długość cyklu modelu .....	31
4.6 Dyskontowanie .....	31
4.7 Opis modelu ekonomicznego .....	31
4.8 Parametry i źródła danych w modelu .....	34
4.8.1 Badanie <i>TITAN</i> .....	35
4.8.1.1 Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS).....	39
4.8.1.2 Przeżycie całkowite (OS) .....	42

4.8.1.3	Czas do zakończenia leczenia .....	45
4.8.1.4	Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) .....	46
4.8.1.5	Zdarzenia niepożądane (AEs).....	47
4.9	Parametry skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (APA+ADT; ADT) .....	49
4.9.1	Modelowanie przeżycia całkowitego (OS).....	50
4.9.2	Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (rPFS).....	52
4.10	Użyteczności stanów zdrowia.....	54
4.10.1	Przegląd systematyczny użyteczności .....	54
4.10.2	Użyteczności przyjęte w modelu.....	60
4.11	Analiza kosztów .....	61
4.11.1	Koszty ocenianych interwencji.....	62
4.11.1.1	Erleada (apalutamid).....	62
4.11.1.2	Terapia deprivacji androgenowej (ADT).....	64
4.11.2	Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia mHSPC .....	67
4.11.3	Koszty zdarzeń niepożądanych .....	68
4.11.4	Koszty dalszych linii leczenia (aktywne leczenie mCRPC) .....	70
4.11.5	Koszty opieki terminalnej.....	73
4.12	Walidacja modelu.....	74
4.12.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	75
4.12.2	Walidacja konwergencji .....	75
4.12.3	Walidacja zewnętrzna .....	75
4.13	Zestawienie parametrów modelu .....	77
4.13.1	Analiza podstawowa .....	77
4.13.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	79
4.13.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	80
5	Wyniki analizy podstawowej .....	82
5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	82
5.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności.....	83
5.3	Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa) .....	83
6	Wyniki analizy wrażliwości .....	84
6.1	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW) .....	84
6.2	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).....	90

---

7	Ograniczenia analizy.....	94
8	Dyskusja .....	95
9	Wnioski końcowe .....	97
10	Załączniki.....	98
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	98
10.2	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia.....	99
10.3	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia.....	100
	Piśmiennictwo .....	101
	Spis Tabel.....	107
	Spis Wykresów.....	109

## Wykaz skrótów

AA	Octan abirateronu (z ang. <i>abiraterone acetate</i> )
ADT	Terapia deprywacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i> )
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> )
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
CTH	Chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ENZ	Enzalutamid
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
GnRH	Gonadoliberyna, "hormon uwalniający gonadotropinę" (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i> )
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )
mCSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na leczenie hormonalne (z ang. <i>Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i> )
mHSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na leczenie hormonalne (z ang. <i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )

PBO	Placebo
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSAa	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> )
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PSM	model podzielonego przeżycia (z ang. <i>partitioned survival model</i> ),
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i> )
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (z ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i> )
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Discontinuation</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision</i> )
CUA	Analiza techniką kosztów-użyteczności ( <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DDD	Dawka dobowo definiowana leku (z ang. <i>Daily Defined Dose</i> )
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
CEA	Analiza typu efektywności-kosztów (z ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> )
DOC	Docetaksel
TNM	Guz, węzły chłonne, przerzuty odległe (z ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i> )
NO	Nie osiągnięto
mHSPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego, wrażliwy na hormonoterapię ( <i>metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> )
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i> )
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mCSPC / mHSPC) [REDACTED].

Analiza została wykonana na zlecenie Janssen Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Erleada 60 mg tabletki powlekane, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.

### Metodyka

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

[REDACTED]

[REDACTED]

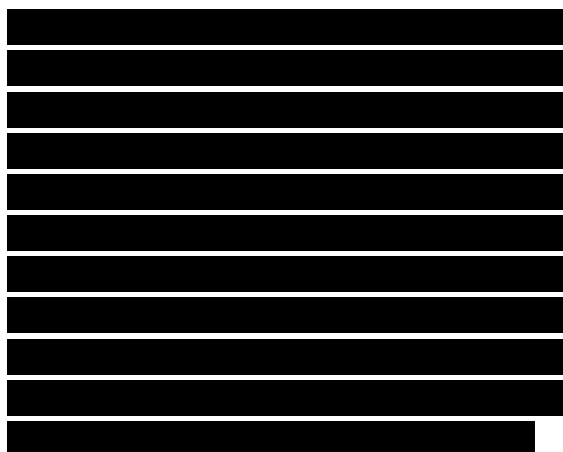
Uwzględniając wytyczne kliniczne, rzeczywistą praktykę oraz status refundacyjny leków w warunkach polskich, jako komparator dla rozważanej technologii w analizie ekonomicznej uwzględniono kontynuację terapii deprivacji androgenowej (ADT).

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

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego wnioskodawcy, przygotowanego przez firmę Ingress-Health w programie Microsoft Excel® 2019. W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne: mCSPC (wrażliwy na hormonoterapię rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów odległych), mCRPC (oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami) i zgon.

W modelu uwzględniono koszty leków stosowanych w mHSPC (apalutamid; ADT), koszty podania / wydania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty wystąpienia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania choroby, koszty kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego po wystąpieniu oporności na kastrację (mCRPC) oraz koszty opieki terminalnej.





Ceny jednostkowe leków refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych – w momencie przeprowadzenia analizy – danych NFZ i MZ: obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 marca 2021 r. (MZ 18/02/2021), komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (DGL 28/06/2019), komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2021 r. (DGL 31/03/2021) oraz danych z przetargów na dostawę leków z 2021 roku.

Kluczowym źródłem danych dotyczących efektywności klinicznej, użyteczności oraz czasu leczenia porównywanych interwencji było rejestracyjne badanie z randomizacją TITAN. Z badania TITAN wykorzystano w szczególności dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (rPFS) i przeżycia całkowitego (analiza końcowa – mediana obserwacji 44,0 miesięcy) które stanowiły główne punkty końcowe badania. Modelowanie OS i rPFS przeprowadzono poprzez dopasowanie parametrycznych krzywych przeżycia do danych indywidualnych pacjentów z badania RCT [redacted] a wyboru podstawowych krzywych dokonano w oparciu o kryteria statystyczne (AIC), wizualną ocenę krzywych oraz zasadność biologiczną długookresowych projekcji przeżycia.

W ramieniu komparatora (ADT) dopasowanie przeprowadzono dla krzywej K-M skorygowanej o efekt *cross-over*.

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

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

## Wyniki

### Analiza podstawowa

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

- [redacted] w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Erleada
- [redacted] w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Erleada

Dodanie apalutamidu do standardu leczenia mHSPC prowadzi do uzyskania 2,21 dodatkowych lat życia oraz 1,84 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego leczonego). [REDACTED]

Cena zbytu netto, przy której koszt dodatkowego QALY znajduje się na progu opłacalności przyjętego na poziomie trzykrotności PKB per capita (155 514 zł), wynosi [REDACTED]

### Analiza wrażliwości

W każdym wariantcie deterministycznej AW dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, a koszt uzyskania QALY przekraczał próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące horyzontu czasowego, użyteczności w stanie mHSPC, czasu leczenia i dyskontowania.

W probabilistycznej analizie wrażliwości, prawdopodobieństwo efektywności kosztów strategii APA+ADT przy gotowości do zapłaty równej ustawowemu progowi opłacalności (155 514 zł/QALY) [REDACTED]

### Wnioski końcowe

Zastosowanie apalutamidu w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT) jest bardziej

kosztowną i skuteczniejszą opcją leczenia w porównaniu z ADT – aktualnym standardem leczenia dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) [REDACTED]. Zastosowanie apalutamidu jako terapii dodanej do leczenia standardowego (ADT) generuje ponad 2 dodatkowe lata życia u chorych z mHSPC, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Uwzględniając jakość życia tych chorych, generowany efekt to ponad 1,8 dodatkowych QALY na jednego pacjenta. Obserwowany znaczący zysk kliniczny wiąże się z długotrwałym stosowaniem apalutamidu, który z jednej strony generuje istotny koszt dla systemu ochrony zdrowia, lecz jednocześnie jest terapią bezpieczną, w trakcie której wymagające leczenia zdarzenia niepożądane w wysokim stopniu nasilenia występują rzadko.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektywności kosztów apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mCSPC / mHSPC) [REDACTED]

Analiza została wykonana na zlecenie Janssen Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Erleada 60 mg tabletki powlekane, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. Szczegółowe zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2021*).

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2021*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach ekonomicznej i klinicznej (*AKL Erleada 2021*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Erleada ze środków publicznych.

### 2.1 Populacja

Zgodnie z proponowanymi zapisami, do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” będą kwalifikowani pacjenci spełniający następujące kryteria (*Program Erleada 2020*):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- wiek powyżej 18. roku życia.

Proponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego są zgodne z zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, uszczegółwiają one jedynie ogólne zapisy rejestracyjne zgodnie z kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego *TITAN (Chi 2019)*, oceniającego skuteczność apalutamidu w leczeniu mężczyzn w stanie sprawności 0-1 według kryteriów ECOG (przed zmianą protokołu: 0-2), u których rozpoznano raka gruczołu krokowego z obecnym co najmniej jednym przerzutem do kości stwierdzonym w badaniu scyntygraficznym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Uwzględniając zarejestrowane wskazanie zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (TITAN) oraz rekomendacje towarzystw naukowych, populację docelową dla ocenianej interwencji stanowią dorośli mężczyźni z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, z przerzutami odległymi w postaci minimum jednego przerzutu do kości [Redacted text]

[Redacted text block]

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest apalutamid (produkt leczniczy Erleada) w dziennej dawce 240 mg (cztery tabletki po 60mg), stosowany w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT). Zastosowanie apalutamidu, będącego inhibitorem receptorów androgenowych, w skojarzeniu z ADT może być bardziej skuteczne w blokowaniu androgenowych szlaków sygnałowych niż monoterapia ADT, co może prowadzić do lepszej odpowiedzi klinicznej (*Chi 2019*).

Szczegółowy opis wnioskowanej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2021*).

## 2.3 Komparatory

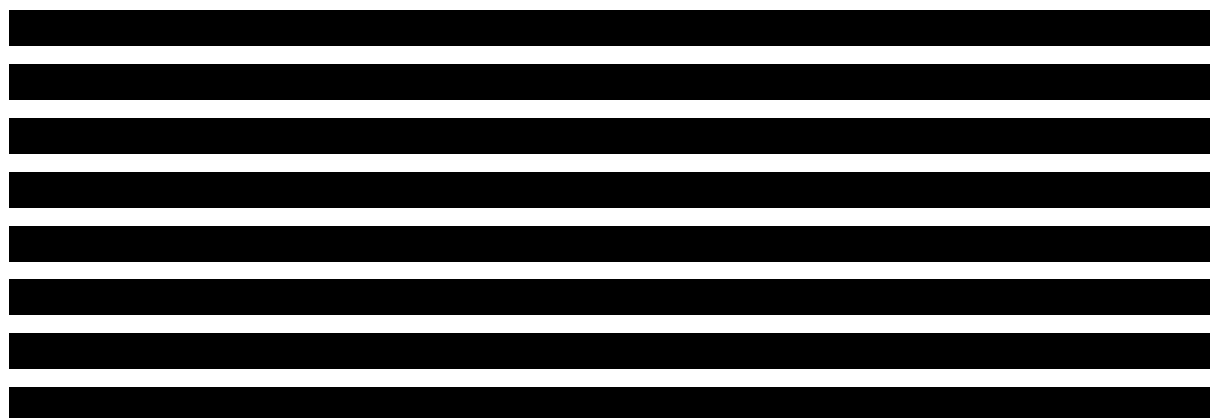
Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Leczenie przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię, podobnie jak w leczeniu choroby nieprzerutowej, rozpoczyna się od terapii supresji androgenowej (ADT) w celu zmniejszenia stężenia androgenów stymulujących wzrost komórek nowotworowych (*Hahn 2018*). Do niedawna była to jedyna skuteczna forma leczenia farmakologicznego. Odpowiedź na leczenie uzyskiwana jest u około 90% pacjentów, jednak u prawie wszystkich chorych wraz z upływem czasu rozwija się oporność na kastrację (*Hall 2020*). Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chorobą przerzutową

jest zależny od wielu zmiennych. Jak dotąd u większości chorych bez względu na zastosowaną terapię następuje progresja choroby. Pomimo pojawiających się w ostatnich latach nowych produktów leczniczych zatwierdzonych przez FDA w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, 5-letni OS wśród takich pacjentów wynosi około 30%. W związku z tym testowane są również m.in. terapie celowane na przerzuty (MDT, z ang. *metastasis directed therapy*), mogące zmniejszyć obciążenie chorobą przerzutową u pacjenta. Potrzeba dodatkowych badań, aby wykazać, czy istnieją dowody potwierdzające korzyści takiej terapii (ASCO GU 2020). Ze względu na niskie rokowania, głównym celem leczenia nowotworów ze stwierdzonymi przerzutami nie jest wyleczenie, lecz przedłużenie przeżycia i poprawa jego jakości, dlatego opracowywane są produkty lecznicze, doprowadzające do zmniejszenia produkcji androgenów lub zablokowania funkcji ich receptorów, z uwzględnieniem jak najmniejszego wpływu na stan ogólny oraz jakość życia chorego.

Zgodnie z zaleceniami większości autorów towarzystw naukowych w Polsce i na świecie, w leczeniu chorych na hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego zaleca się terapię hormonalną, mającą na celu obniżenie stężenia testosteronu w surowicy i/lub zablokowanie receptorów androgenowych (Stelmach 2013, PTU 2018, CUA-CUOG 2020, NCCN 2020, EAU 2020, APCCC 2020, NICE 2019, SIOG 2019, CCAFU 2018, SEOM 2018, ESMO 2017, JUA 2017). W zależności od czynników takich jak stopień zaawansowania w momencie rozpoznania choroby, liczba przerzutów czy ogólny stan pacjenta, w poszczególnych krajach ADT rekomendowane jest w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, choć według większości autorów, terapia w skojarzeniu może wiązać się z większymi korzyściami dla pacjenta. Jako leczenie dodatkowe według wytycznych z poszczególnych krajów, w zależności od przypadku w leczeniu choroby przerzutowej najczęściej rekomenduje się docetaksel lub octan abirateronu. Nowsze wytyczne wskazują też na możliwość zastosowania w ramach terapii dodanej do ADT apalutamidu lub enzalutamidu.





Celem wyboru potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji, rozważając niniejsze wskazanie, uwzględniono rekomendacje towarzystw naukowych oraz wskazania rejestracyjne i refundacyjne w Polsce oraz komparatory w badaniu *TITAN*. W próbie *TITAN* oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania skojarzonego leczenia apalutamidu z ADT w porównaniu do placebo w połączeniu z ADT. W ChPL dla produktu leczniczego Erleada wskazano, że u pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny. Ponieważ ADT jest terapią zalecaną w leczeniu mHSPC przez większość ekspertów, oraz finansowaną ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu w ramach leczenia standardowego, należy uznać ją jako główny komparator dla apalutamidu jako leczenia dodanego do ADT. W ramach terapii ADT mogą być stosowane także antyandrogeny I generacji, np. bikalutamid, jednakże jego stosowanie w ramach ADT ograniczone jest do krótkotrwałego podawania na początku terapii, celem uniknięcia zaostrzeń objawów w trakcie terapii LHRH agonistami i w takim też schemacie był on stosowany w badaniu *TITAN*. Mimo więc, iż teoretycznie lek ten stanowi potencjalny komparator dla apalutamidu jako element ADT, w praktyce dołączenie apalutamidu do ADT następuje już po zakończeniu tej krótkiej, wstępnej terapii bikalutamidem.

Wśród potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji rozważano ponadto docetaksel, octan abirateronu i enzalutamid, jednakże te produkty lecznicze nie mają obecnie wskazań klinicznych zgodnych z określonymi we wnioskowanym programie lekowym, w związku z czym nie zostały one uwzględnione w ramach komparatorów dla apalutamidu. Szczegółowy opis doboru komparatorów został przedstawiony w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Erleada (*APD Erleada 2021*).

## 2.4 Efekty zdrowotne

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

- przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*);

- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Źródłem danych dotyczących czasu przeżycia wolnego od progresji radiologicznej, czasu przeżycia po progresji oraz przeżycia całkowitego była próba kliniczna z randomizacją *TITAN* (publikacja główna *Chi 2019*, publikacja uzupełniająca *Agarwal 2020*), oceniające apalutamid w skojarzeniu z ADT w populacji chorych z mHSPC. Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby oraz przeżycie całkowite stanowiły główne punkty końcowe badania.

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

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

Aktualnie produkt leczniczy Erleada nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach programu lekowego (*MZ 18/02/2021*).

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

### Poziom odpłatności

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produkt leczniczy Erleada będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie. Zasady kwalifikacji do określonego poziomu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Erleada.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
<b>Bezpłatnie</b> – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo	<b>Spełnia kryterium.</b>

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z <i>Ustawą 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Lek refundowany w ramach programu lekowego
<b>Ryczałtowej-</b> leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
	Nie spełnia kryterium.
	zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
	wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
<b>50%</b> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
<b>30%</b> – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3	Nie spełnia kryterium.

### Grupa limitowa

Zgodnie z Art.15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Ponadto po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;

- 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków (*Ustawa 2011*).

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Erleada nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 18/02/2021*), gdyż nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa ust. 2 (zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 1 Ustawy, do wspólnej grupy limitowej kwalifikują się leki posiadające tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności). W chwili obecnej na liście leków refundowanych w Polsce nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające substancję czynną apalutamid, nie istnieje również grupa limitowa obejmująca produkty lecznicze, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz zbliżony mechanizm działania i udowodnioną skuteczność. Żadna z substancji czynnych dostępnych obecnie w ramach programu lekowego lub chemioterapii nie jest refundowana we wskazaniu wnioskowanym dla produktu Erleada, tj. leczenia hormonowrażliwego przerzutowego raka gruczołu krokowego (mHSPC).

W związku z tym, zgodnie z Art.15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) zakłada się, że w przypadku decyzji o objęciu refundacją zostanie utworzona nowa grupa limitowa, którą tworzyć będzie produkt leczniczy Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych.

[REDAKCE]

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Erleada przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowana cena leku Erleada 120 tabl. × 60 mg (apalutamid).

Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Poziom odpłatności [zł]	Limit finansowania [zł]
[REDAKCE]	[REDAKCE]	[REDAKCE]	bezpłatnie	[REDAKCE]

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

[REDAKCE]

## Instrument dzielenia ryzyka



## Podsumowanie warunków refundacji

Założenia dotyczące objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada w leczeniu przerzutowego wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada.

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Erleada
Substancja czynna	apalutamid
Dawka	60 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	120 tabletek powlekanych × 60 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym
Cena zbytu netto <sup>1)</sup>	
Urzędowa cena zbytu <sup>2)</sup>	
Cena hurtowa <sup>3)</sup>	
Grupa limitowa <sup>4)</sup>	Nowa grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych
Podstawa limitu	Tak
DDD <sup>5)</sup>	240 mg
Liczba DDD w opakowaniu	30
Cena hurtowa / DDD	
Wysokość limitu finansowania	
Poziom odpłatności	bezpłatne
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Koszt dziennej terapii <sup>6)</sup>	
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	

<sup>1)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

<sup>2)</sup> Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

<sup>3)</sup> Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

<sup>4)</sup> Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Erleada.

<sup>5)</sup> wg indeksu WHO ATC/DDD

<sup>6)</sup> Według ceny zbytu netto.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

### 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

#### 3.1 Cel

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

##### 3.1.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

##### 3.1.2 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 12 kwietnia 2020 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Embase, Pubmed, Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu mHSPC – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	922 125
#2	Erleada OR apalutamide	256
#3	#1 AND #2	14

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu mHSPC – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	964 032
#2	Erleada OR apalutamide	859
#3	#1 AND #2	61

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

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'economic review' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-effectiveness' OR 'pharmacoeconomic' OR 'cost minimization' OR 'cost-minimization' OR 'cost utility' OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' OR 'economic' OR 'cost' OR 'costs' OR 'economic evaluation'	86 764
#2	Erleada OR apalutamide	148
#3	#1 AND #2	1

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 76 publikacji, które zostały podane analizie.

### 3.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wyłączenia badań:

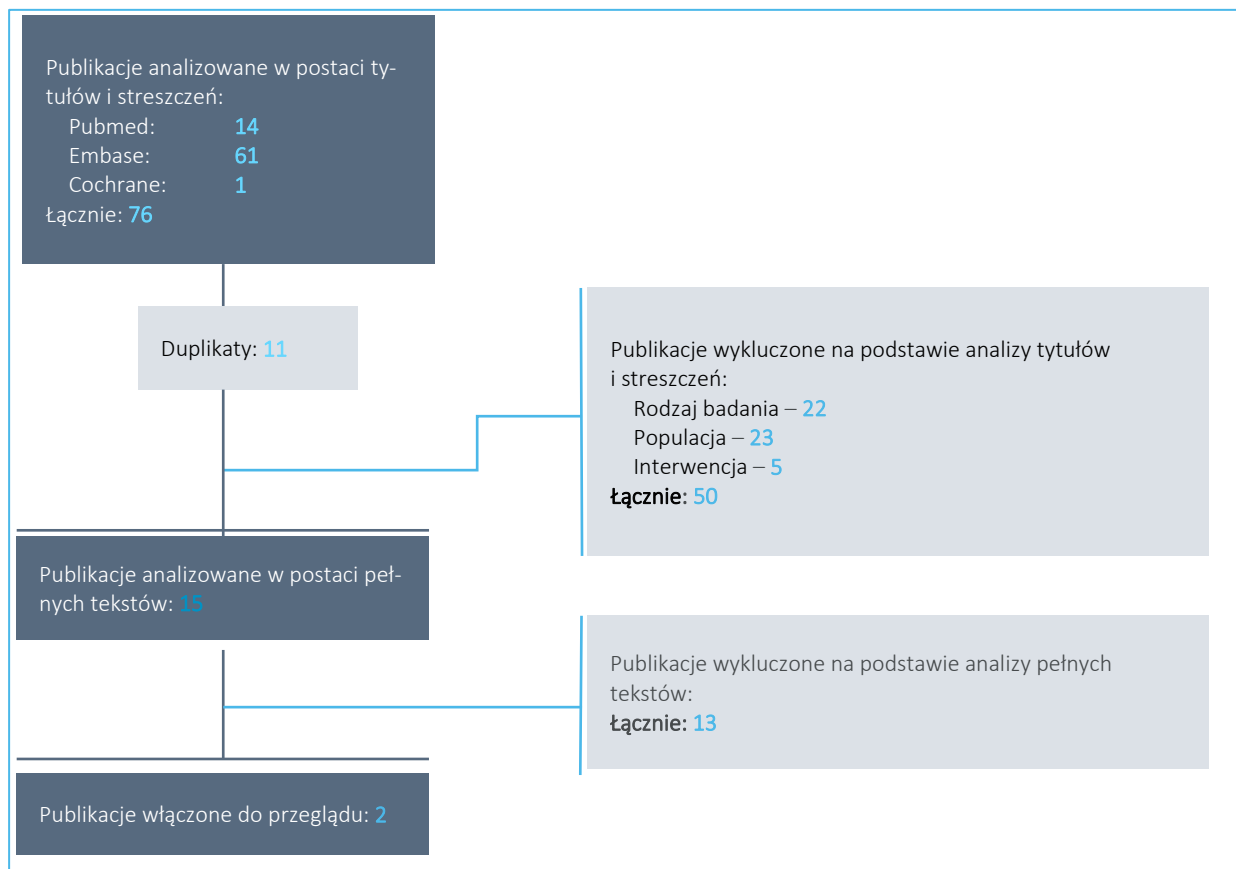
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

## 3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 76 publikacji. Wszystkie były analizowane na poziomie tytułów i streszczeń. Następnie wybrane publikacje oceniano na podstawie pełnego tekstu.

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

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedno opracowanie ekonomiczne w postaci dwóch publikacji: abstraktu konferencyjnego *Sung 2020* oraz publikacji pełnotekstowej *Sung 2021*. W poniższej tabeli przedstawiono zarówno pierwotne wyniki z abstraktu konferencyjnego *Sung 2020* jak i ostateczne wyniki analizy pochodzące z publikacji pełnotekstowej *Sung 2021*.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy *Sung 2020* i *Sung 2021*.

Kraj	Metodyka	Komparatory	Wynik
Stany Zjednoczone	▪ Populacja: mHSPC	APA+ADT	<b><u>Abstrakt konferencyjny <i>Sung 2020</i>:</u></b>  <u>APA+ADT</u> ▪ całkowity koszt: 300 891 \$ ▪ QALY: 4,14
	▪ Sposób modelowania: model Markowa	AA+ADT	
	▪ Typ analizy: CEA	ENZ+ADT	
		DOC+ADT	



Kraj	Metodyka	Komparatory	Wynik
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Perspektywa: Stany Zjednoczone</li> <li>▪ Horyzont: dożywotni,</li> <li>▪ Dyskontowanie: 3%;</li> <li>▪ Próg opłacalności: 100 000 \$/QALY</li> </ul>	ADT	<p><u>AA+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 132 403 \$</li> <li>▪ QALY: 5,16</li> </ul> <p><u>ENZ+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 366 476 \$</li> <li>▪ QALY: 5,22</li> </ul> <p><u>DOC+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 98 237 \$</li> <li>▪ QALY: 3,87</li> </ul> <p><u>ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 97 767 \$</li> <li>▪ QALY: 3,56</li> </ul> <p><u>APA+ADT vs ADT (obliczenia własne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inkrementalny koszt: 203 124 \$</li> <li>▪ inkrementalne QALY: 0,58</li> <li>▪ ICER: = 350 214 \$/QALY</li> </ul> <p><u>APA+ADT vs pozostałe komparatory (obliczenia własne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zdominowany w porównaniu łącznym przez ENZ +ADT</li> </ul>
			<p><b><u>Publikacja pełnotekstowa Sung 2021:</u></b></p> <p><u>APA+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 646 636 \$</li> <li>▪ QALY: 5,49</li> </ul> <p><u>AA+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 139 254 \$</li> <li>▪ QALY: 5,40</li> </ul> <p><u>ENZ+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 583 783 \$</li> <li>▪ QALY: 6,27</li> </ul> <p><u>DOC+ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 73 144 \$</li> <li>▪ QALY: 3,70</li> </ul> <p><u>ADT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity koszt: 69 554 \$</li> <li>▪ QALY: 3,42</li> </ul> <p><u>APA+ADT vs ADT (obliczenia własne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inkrementalny koszt: 577 082 \$</li> <li>▪ inkrementalne QALY: 2,07</li> <li>▪ ICER: = 278 784 \$/QALY</li> </ul>

Kraj	Metodyka	Komparatory	Wynik
			<p><u>APA+ADT vs pozostałe komparatory (obliczenia własne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdominowany w porównaniu łącznym przez ENZ +ADT</li> </ul>

Zidentyfikowana analiza ekonomiczna *Sung 2021* była analizą kosztów-efektywności, przeprowadzoną w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowili chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię. Ocenianymi interwencjami były: apalutamid, enzalutamid, octan abirateronu i docetaksel (wszystkie w skojarzeniu z ADT) oraz ADT. Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu Markowa na podstawie odnalezionych publikacji. Autorzy zacierpnęli ceny produktów leczniczych zostały z katalogu *Veterans Affairs Pharmaceutical Catalog 2020*. Na podstawie podanych w analizie kosztów i wyników dla poszczególnych interwencji można wnioskować, że dodanie APA do ADT nie jest kosztowo-efektywne w warunkach amerykańskich (ICUR = 279 tys. \$/QALY przy progu opłacalności na poziomie 100 tys. \$).

### 3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

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

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Erleada w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2021*):

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

Zidentyfikowano dwie analizy ekonomiczne dotyczące terapii apalutamidem: raport *CADTH 2020* oraz *HAS 2020*, szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Raport	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
CADTH 2020	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: mHSPC</li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: Kanada</li> <li>Horyzont: dożywotni (20 lat)</li> <li>Dyskontowanie: bd.</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>TITAN</i></li> <li>Próg opłacalności: 100 000 \$ i 50 000 \$/QALY</li> </ul>	APA+ADT vs ADT, APA+ADT vs DOC+ADT <sup>^</sup>	<p><u>Koszt leku</u></p> <p>Apalutamid (Erleada, tabletki powlekane 60 mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 tabletkę: 28,35 \$</li> <li>dawka dobową (240 mg): 113,38 \$</li> <li>28-dniowy cykl: 3 175 \$</li> <li>rocznie: 41 384 \$</li> </ul> <p><u>Podstawowy ICER APA+ADT vs ADT:</u> 103 998 \$/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inkrementalny QALY: 1,45</li> <li>koszty inkrementalne: 150 548 \$</li> </ul> <p><u>Podstawowy ICER APA+ADT vs DOC+ADT:</u> 286 998 \$/QALY</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inkrementalny QALY: 0,51</li> <li>koszty inkrementalne: 145 413 \$</li> </ul> <p><u>Wnioski:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADT jest leczeniem preferowanym w przypadku jeśli próg opłacalności wynosi poniżej 939\$/QALY</li> <li>Przy progach opłacalności 100 000 \$ i 50 000 \$/QALY wymagane byłoby obniżenie ceny terapii w przybliżeniu o 60-70% i 80%</li> <li>Nie ujawniono wyników oceny wpływu na budżet przedstawionej przez producenta; według analizy CADTH oszacowano 28 574 855 \$ w ciągu pierwszych 3 lat</li> </ul> <p><u>W ocenie producenta:</u> szacowany koszt terapii APA+ADT = 260 274 \$ przy QALY = 5,05 w 20-letnim horyzoncie czasowym</p>
				<p><u>Miesięczny koszt leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADT: 108,22 €</li> <li>Apalutamid: 3 525,82 €</li> </ul> <p><u>Wyniki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowity koszt: 220 065 € vs 71 249 €</li> <li>QALY: 5,15 vs 3,89</li> <li>średnia lat życia (<i>life-years</i>): 5,83 vs 4,47</li> <li>Nie ujawniono wyników oceny wpływu na budżet</li> </ul>
HAS 2020	Francja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: mHSPC</li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA, CEA</li> <li>Perspektywa: Francja</li> <li>Horyzont: dożywotni (15 lat)<sup>^^</sup></li> <li>Dyskontowanie: 2,5%</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie <i>TITAN</i></li> <li>Próg opłacalności: bd.</li> </ul>	APA+ADT vs ADT <sup>^</sup>	<p><u>Miesięczny koszt leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADT: 108,22 €</li> <li>Apalutamid: 3 525,82 €</li> </ul> <p><u>Wyniki</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowity koszt: 220 065 € vs 71 249 €</li> <li>QALY: 5,15 vs 3,89</li> <li>średnia lat życia (<i>life-years</i>): 5,83 vs 4,47</li> <li>Nie ujawniono wyników oceny wpływu na budżet</li> </ul>

Raport	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
				<u>W ocenie producenta:</u> ICER = 118 309 €/QALY, w 15-letnim horyzoncie czasowym

PSM – model przeżycia podzielonego (z ang. *partitioned survival model*);

<sup>^</sup> autorzy przedstawili również wyniki oceny dla komparatorów, stosowanych obecnie w leczeniu mHSPC, jednak ze względu na wykluczenie ich stosowania w populacji docelowej, przedstawiono wyniki jedynie dla apalutamidu i ADT;

<sup>^^</sup> według autorów HAS, zakładanie horyzontu czasowego na 15 lat w oparciu o wyniki próby *TITAN* (gdzie czas obserwacji pacjentów wynosił średnio 22,7 miesiąca) może dać nieistotne statystycznie wyniki analizy, w związku z czym przeprowadzono dodatkową ocenę przyjmując horyzont 10-letni.

Odnajdzone raporty zawierały analizy kosztów efektywności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Autorzy raportu *HAS 2020* skupili się dodatkowo na ocenie użyteczności. W obu raportach źródłem danych było badanie RCT *TITAN*. Ze względu na wymogi producenta, wyniki dotyczące wpływu na budżet pozostają niejawne.

Warto zaznaczyć, że w przypadku obu raportów autorzy przedstawili ocenę skuteczności oraz efektywności kosztów leczenia innych terapii stosowanych w leczeniu mHSPC – docetakselu oraz octanu abirateronu. Jednakże ze względu na wykluczenie tych terapii u pacjentów w populacji docelowej, przedstawiono wyniki dla porównania APA+ADT vs ADT oraz APA+ADT vs DOC+ADT (z raportu CADTH).

Według dokumentów analizy ekonomicznej stosowania terapii APA+ADT u chorych z mHSPC mieszkających w Kanadzie, podstawowy ICER wynosił 103 998 \$/QALY, natomiast w przypadku pacjentów żyjących we Francji, otrzymano wynik ICER 118 309 €/QALY.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Erleada, apalutamid; *APD Erleada 2021*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Erleada (*AKL Erleada 2021*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, przygotowanego przez firmę Ingress-Health z przeznaczeniem do adaptacji w poszczególnych krajach. W modelu

możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów, stopy dyskontowania kosztów i wyników oraz prognozy opłacalności. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa apalutamidu skojarzonego z ADT (AKL *Erleada* 2021) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 4.10.1). W celu spełnienia minimalnych wymagań model rozszerzono o dodatkową funkcjonalność obejmującą kalkulację cen progowych oraz szczegółową prezentację wyników analizy wrażliwości.

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

Model sporządzony jest w arkuszu Microsoft Excel® 2019 z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

## 4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (produkt leczniczy Erleada) oraz technologii opcjonalnej, z wyszczególnieniem:

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

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowań produktu leczniczego Erleada, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (*GUS 30/10/2020*).

### 4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

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

wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej nie było uzasadnione, gdyż z uwagi na zaawansowany wiek pacjentów z populacji docelowej (średni wiek w populacji docelowej wynosi 68,9 lat), koszty utraconej produktywności nie stanowią istotnej – i różniącej porównywane interwencje – składowej kosztu całkowitego.

#### 4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty (68,89 lat) oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 35 lat od rozpoczęcia leczenia odpowiada horyzontowi dożywni.

#### 4.5 Długość cyklu modelu

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

#### 4.6 Dyskontowanie

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

#### 4.7 Opis modelu ekonomicznego

W adaptacji analizy do warunków polskich wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę, przygotowany przez Ingress-Health.

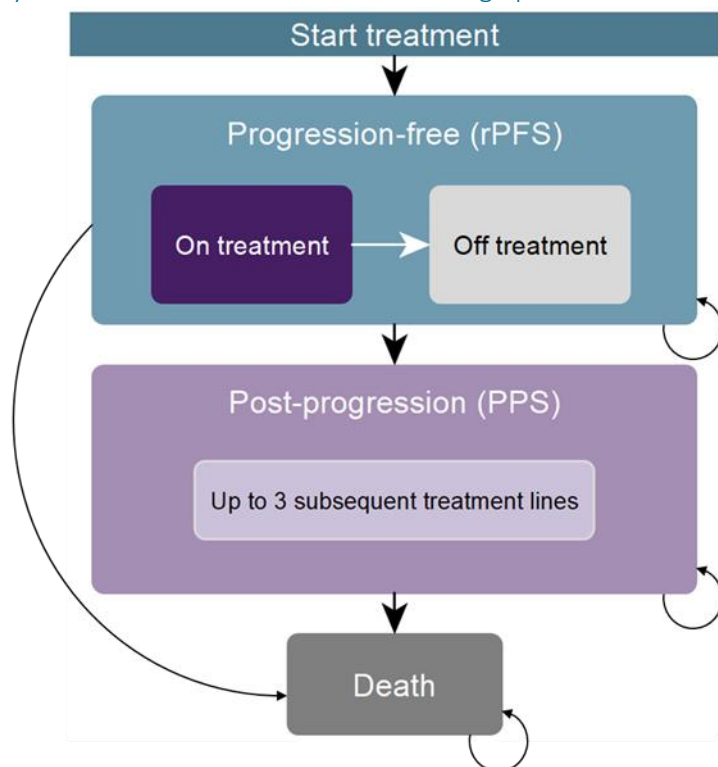
Model decyzyjny skonstruowano w celu oceny efektywności kosztów terapii apalutamidem w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (APA+ADT) względem komparatorów (w adaptacji polskiej, jedynym komparatorem była terapia wyłącznie ADT). W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne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

- **rPFS (mHSPC):** stan początkowy modelu, obejmujący pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego ze stwierdzonymi przerzutami odległymi. Modelowana kohorta przebywa w stanie mHSPC od pierwszego cyklu do wystąpienia progresji radiologicznej (tj. przejścia w stan oporności na kastrację – mCRPC) lub zgonu. Pacjenci w tym stanie mają naliczane koszty leczenia porównywanymi interwencjami (apalutamid+ADT lub ADT), koszty monitorowania leczenia i choroby, koszty zdarzeń niepożądanych oraz użyteczność dla stanu wolnego od progresji choroby.
- **PPS (mCRPC):** stan obejmujący pacjentów po wystąpieniu progresji choroby, równoznacznej z przejściem w stan oporności na kastrację. Po przejściu do stanu mCRPC możliwe jest wprowadzenie dalszego aktywnego leczenia systemowego (np. z zastosowaniem refundowanych w ramach programu lekowego: abirateronu lub enzalutamidu). Pacjenci w tym stanie mają naliczane koszty związane z leczeniem mCRPC (maksymalnie trzy linie aktywnego leczenia oraz leczenie objawowe / opieka terminalna) oraz użyteczność dla stanu po wystąpieniu progresji choroby.
- **Zgon (Death):** Stan pochlaniający, do którego pacjenci przechodzą z chwilą wystąpienia zgonu.

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

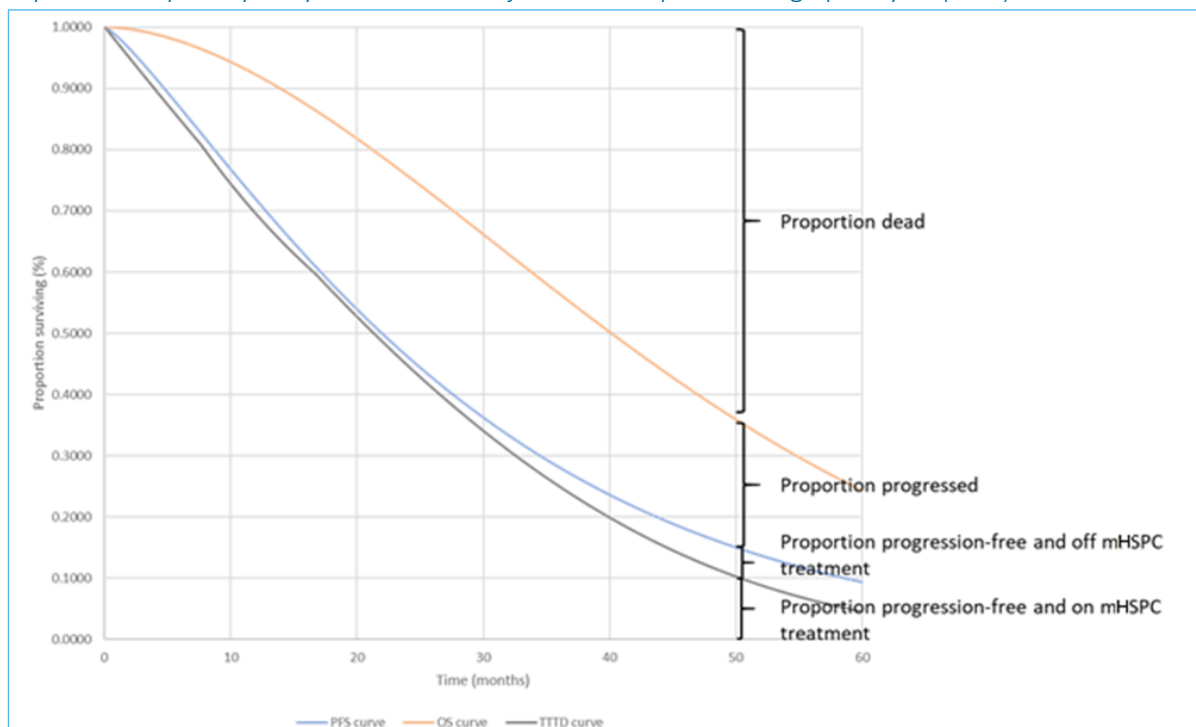


Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Erleada.



Analizę oparto o model podzielonego przeżycia (*partitioned survival model*, PSM), standardowo stosowany w analizach farmakoekonomicznych w zaawansowanych nowotworach. Odsetki modelowanej kohorty przebywające w każdym ze stanów zdrowotnych w danym punkcie czasu są obliczane na podstawie różnicy między krzywymi przeżycia rPFS i OS. Wartość krzywej rPFS w danym punkcie czasowym określa odsetek chorych w stanie mHSPC, natomiast różnica między wartościami funkcji przeżycia OS i rPFS wyznacza proporcję pacjentów w stanie mCRPC. Innymi słowy, średni czas przebywania pacjenta w stanie mHSPC jest równy polu pod krzywą rPFS, a średni czas spędzony w stanie mCRPC stanowi różnicę pól pod krzywymi OS i rPFS. Do wyznaczenia czasu leczenia apalutamidem, w modelu wykorzystano ponadto krzywe czasu do zakończenia leczenia (TTTD) z badania *TITAN*. Ilustrację rozkładu kohorty do poszczególnych stanów w oparciu o przebieg krzywych rPFS, OS i TTTD przedstawia Wykres 3.

Wykres 3. Krzywe wykorzystane w kalkulacjach modelu podzielonego przeżycia (PSM).



Koszty i użyteczności naliczono w każdym cyklu modelu, w zależności od rozkładu kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu. W uproszczeniu, łączne koszty (QALY) naliczone w pojedynczym cyklu stanowią sumę iloczynów specyficznych dla stanu kosztów (QALY) oraz proporcji kohorty w danym stanie w tym cyklu. Łączne koszty (QALY) przypadające na jednego pacjenta stanowiły sumę kosztów (QALY) naliczonych we wszystkich cyklach objętych horyzontem czasowym analizy (35 lat w analizie podstawowej).

## 4.8 Parametry i źródła danych w modelu

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

- charakterystyka początkowa modelowanej kohorty (parametry demograficzne),
- parametry wyznaczające rozkład kohorty do poszczególnych stanów zdrowotnych:
  - modele przeżycia wolnego od progresji odległych (rPFS),
  - modele przeżycia całkowitego (OS),
- użyteczności stanów zdrowia:
  - użyteczność w okresie wolnym od progresji (mHSPC),

- utrata użyteczności związana z występowaniem zdarzeń niepożądanych,
- użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji, tj. oporności na kastrację (mCRPC),
- koszty i zużyte zasoby:
  - czas trwania leczenia porównywanymi interwencjami (krzywe czasu do zakończenia leczenia – TTTD),
  - koszty interwencji (apalutamid, ADT),
  - koszty podania leków,
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia,
  - pozostałe koszty w okresie przed wystąpieniem progresji (diagnostyka, monitorowanie leczenia),
  - koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji (włączając dalsze aktywne leczenie oraz terapię objawową),
  - koszty opieki terminalnej.

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

#### 4.8.1 Badanie *TITAN*

Próba kliniczna *TITAN* była międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. W badaniu oceniano skuteczność kliniczną apalutamidu w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT) w porównaniu z ADT połączonym z placebo, w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, wrażliwym na hormonoterapię (mHSPC). Do badania kwalifikowano dorosłych mężczyzn z potwierdzonym gruczolakorakiem gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, z udokumentowaną co najmniej jedną zmianą wykrytą w badaniu scyntygraficznym kości, z lub bez przerzutów trzewnych lub przerzutów do węzłów chłonnych (w przypadku chorych z pojedynczą zmianą przerzutową w układzie kostnym wymagane było jej potwierdzenie w obrazowaniu przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego). Przerzuty nie mogły obejmować obszaru mózgu, jedynie węzłów chłonnych lub jedynie narządów trzewnych, a stan sprawności ogólnej pacjenta musiał wynosić 0-1 w skali ECOG. Pierwotnie, według protokołu z 24 czerwca 2015 r., do próby mieli zostać włączeni chorzy z postacią o małym obciążeniu przerzutami (*low-volume*) oraz w stanie sprawności ECOG 0-2, jednak 8 kwietnia 2016 r. wprowadzono poprawki do protokołu, tak aby kryteria włączenia obejmowały szerszą grupę pacjentów ze względu na charakterystykę przerzutów, przy

jednoczesnym ograniczeniu kryterium ECOG do zakresu 0-1. Łącznie randomizowano 1 052 chorych w proporcji 1:1, do grup: przyjmującej apalutamid w dziennej dawce 240 mg w skojarzeniu z ADT oraz otrzymującej placebo w połączeniu z ADT, w podaniu odpowiadającym ocenianej interwencji. Pacjenci otrzymywali leczenie do momentu progresji klinicznej, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub w przypadku zagrożenia związanego z bezpieczeństwem pacjenta (decyzja podejmowana przez badacza lub samego chorego). Wystąpienie progresji choroby w ocenie radiologicznej (bez progresji klinicznej i zastosowania terapii alternatywnej) nie wymagało przerwania leczenia. Terapia mogła zostać przerwana również w przypadku wystąpienia odślepiania z powodu innego niż decyzja niezależnej komisji nadzorującej dane w badaniu.

Główne punkty końcowe przyjęte w badaniu *TITAN* stanowiły przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS), definiowanego jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co wystąpi najpierw, oraz przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji do momentu zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano także czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej, czas do progresji bólu ocenianego z wykorzystaniem kwestionariusza BPI-SF, czas do przewlekłego stosowania leków opioidowych i czas do zdarzenia związanego z układem kostnym. Ponadto zdefiniowano również eksploracyjne punkty końcowe oceniane w badaniu: czas do progresji określanej poziomem PSAa we krwi, rPFS po pierwszej progresji choroby (PFS2; z ang. *second progression-free survival*), czas do miejscowej progresji objawowej oraz analizę biomarkerów choroby jako czynników predykcyjnych odpowiedzi klinicznej lub oporności na leczenie. Dodatkowo badacze oceniali także bezpieczeństwo stosowania leku Erleada. Mediana okresu obserwacji w pierwszej analizie *interim* wynosiła 22,7 miesiąca, a w przypadku analizy końcowej – 44,0 miesiąca.

Wykorzystane w modelu dane wejściowe z badania *TITAN* obejmowały:

- charakterystyka kliniczno-demograficzna kohorty
- parametry skuteczności klinicznej:
  - przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*);
  - przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*);
- czas do zakończenia leczenia (TTTD, z ang. *time to treatment discontinuation*);
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)

- częstość występowania AEs.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym apalutamid w skojarzeniu z ADT ma być podawany w Polsce pacjentom z histologicznie rozpoznany rakiem gruczołu krokowego

Szczegóły dotyczące charakterystyki wyjściowej chorych włączonych do badania (populacja ITT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania Tl-TAN (Chi 2019).

	APA+ADT, N = 525	ADT, N = 527
<b>Wiek</b>		
Mediana (zakres) [lata]	69 (45-94)	68 (43-90)
< 65, n (%)	149 (28,4%)	182 (34,5%)
65-69, n (%)	136 (25,9%)	108 (20,5%)
70-74, n (%)	107 (20,4%)	124 (23,5%)
≥ 75, n (%)	133 (25,3%)	113 (21,4%)
<b>Rasa, n (%)</b>		
Biała	354 (67,4%)	365 (69,3%)
Azjatycka	119 (22,7%)	110 (20,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	10 (1,9%)	9 (1,7%)
Amerykańscy Indianie lub rdzenni mieszkańcy Alaski	6 (1,1%)	13 (2,5%)
Nie podano	11 (2,1%)	8 (1,5%)
Inne	24 (4,6%)	22 (4,2%)
Więcej niż jedna	1 (0,2%)	0
<b>ECOG, n (%)</b>		
0	328 (62,5%)	348 (66,0%)
1	197 (37,5%)	178 (33,8%)
2	0	1 (0,2%)

	APA+ADT, N = 525	ADT, N = 527
<b>Wynik w skali Gleasona podczas pierwotnej diagnozy gruczolaka, n (%)</b>		
< 7	41 (7,8%)	39 (7,4%)
7	133 (25,3%)	130 (24,7%)
> 7	351 (66,9%)	358 (67,9%)
<b>Klasyfikacja TNM gruczolaka podczas początkowej diagnozy, n (%)</b>		
T0	1 (0,2%)	0 (0%)
T1	41 (7,8%)	27 (5,1%)
T2	146 (27,8%)	110 (20,9%)
T3	210 (40,0%)	225 (42,7%)
T4	76 (14,5%)	105 (19,9%)
TX	51 (9,7%)	60 (11,4%)
N0	212 (40,4%)	216 (41,0%)
N1	199 (37,9%)	184 (34,9%)
NX	114 (21,7%)	127 (24,1%)
M0	85 (16,2%)	59 (11,2%)
M1	411 (78,3%)	441 (83,7%)
MX	29 (5,5%)	27 (5,1%)
<b>Zakres choroby przy włączeniu do badania, n (%)</b>		
Przerzuty do kości	525 (100,0%)	527 (100,0%)
Przerzuty jedynie do kości	289 (55,0%)	269 (51,0%)
Przerzuty do węzłów chłonnych	199 (37,9%)	219 (41,6%)
Przerzuty trzewne i do kości	56 (10,7%)	72 (13,7%)
ogółem	56 (10,7%)	72 (13,7%)
przerzuty do płuc	47 (9,0%)	64 (12,1%)
przerzuty do wątroby	12 (2,3%)	13 (2,5%)
Przerzuty do tkanek miękkich i kości	22 (4,2%)	27 (5,1%)
<b>Obciążenie przerzutami (<i>disease volume</i>), n (%)</b>		
Małe ( <i>low-volume</i> )	200 (38,1%)	192 (36,4%)
Duże ( <i>high-volume</i> )	325 (61,9%)	335 (63,6%)
<b>Wcześniejsza terapia docetakselem, n (%)</b>		
Docetaksel <sup>^</sup>	58 (11,0%)	55 (10,4%)
Mediana liczby cykli docetakselu	6	6
Bez docetakselu	467 (89,0%)	472 (89,6%)
<b>Wcześniejsza terapia wczesnego raka gruczołu krokowego, n (%)</b>		
ogółem	94 (17,9%)	79 (15,0%)

	APA+ADT, N = 525	ADT, N = 527	
Prostatektomia lub radioterapia	tylko prostatektomia	26 (5,0%)	27 (5,1%)
	tylko radioterapia	47 (9,0%)	39 (7,4%)
	prostatektomia i radioterapia	21 (4,0%)	13 (2,5%)
<b>Wyniki badań krwi, mediana (zakres)</b>			
Poziom PSAa [µg/l]	5,97 (0-2682)	4,02 (0-2229)	
Aktywność LDH [U/l]	178 (88-1248)	179 (85-1514)	
Aktywność fosfatazy alkalicznej [U/L]	98 (26-5193)	94 (32-3892)	
<b>Wynik oceny wyjściowej nasilenia bólu w skali BPI-SF<sup>5</sup>, n (%)</b>			
0: brak bólu	198 (37,7%)	200 (38,0%)	
1-3: nasilenie łagodne	195 (37,1%)	207 (39,3%)	
4-7: nasilenia umiarkowane	98 (18,7%)	95 (18,0%)	
8-10: nasilenie znaczne	12 (2,3%)	11 (2,1%)	
Brak danych	22 (4,2%)	14 (2,7%)	
<b>Wynik oceny wyjściowej w formularzu FACT-P<sup>#</sup></b>			
Mediana	113	113	

BPI-SF – z ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*, FACT-P – z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*;

LDH – dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactic acid dehydrogenase*);

<sup>^</sup> u 27 (46,6%) pacjentów z grupy APA+ADT i 22 (40,0%) pacjentów z grupy ADT leczonych wcześniej docetaksem status węzłów chłonnych określono jako N1 w klasyfikacji TNM;

<sup>5</sup> zakres wyników wynosi od 0 do 10, gdzie niższy wynik oznacza niższe natężenie bólu; minimalną istotną różnicą była zmiana wyniku o 2;

<sup>#</sup> zakres wyników wynosi od 0 do 156, gdzie wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem; za minimalną istotną różnicę przyjęto zmianę wyniku o 6 do 10 punktów w ocenie sumarycznej.

Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu [REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek, średnia [lata]	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała, średnia (SD); zakres [kg]	[REDACTED]	[REDACTED]
Powierzchnia ciała, średnia (SD); zakres [m <sup>2</sup> ]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.8.1.1 Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS)

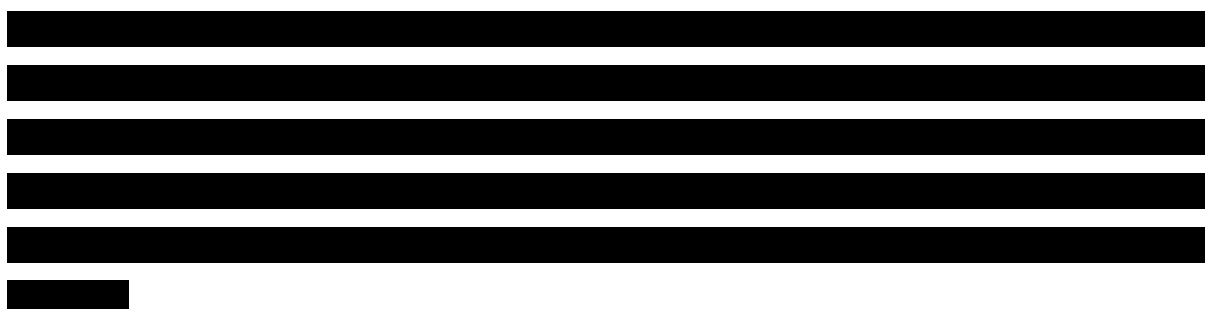
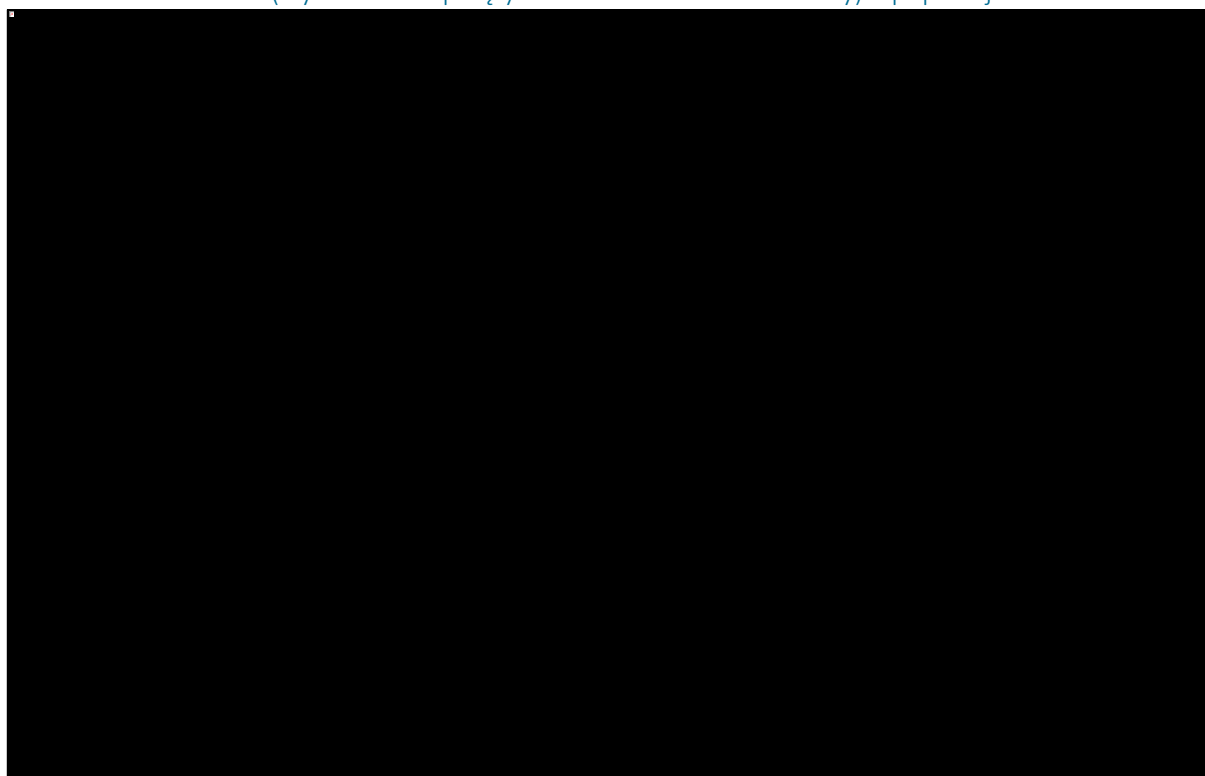
W populacji ITT badania, wśród pacjentów leczonych apalutamidem skojarzonym z terapią antyandrogenową odnotowano o ponad 18 punktów procentowych mniej zdarzeń progresji choroby w porównaniu do grupy pacjentów, którzy otrzymywali ADT oraz placebo: 25,5% vs 43,8%. W ocenie na podstawie

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDACTED]

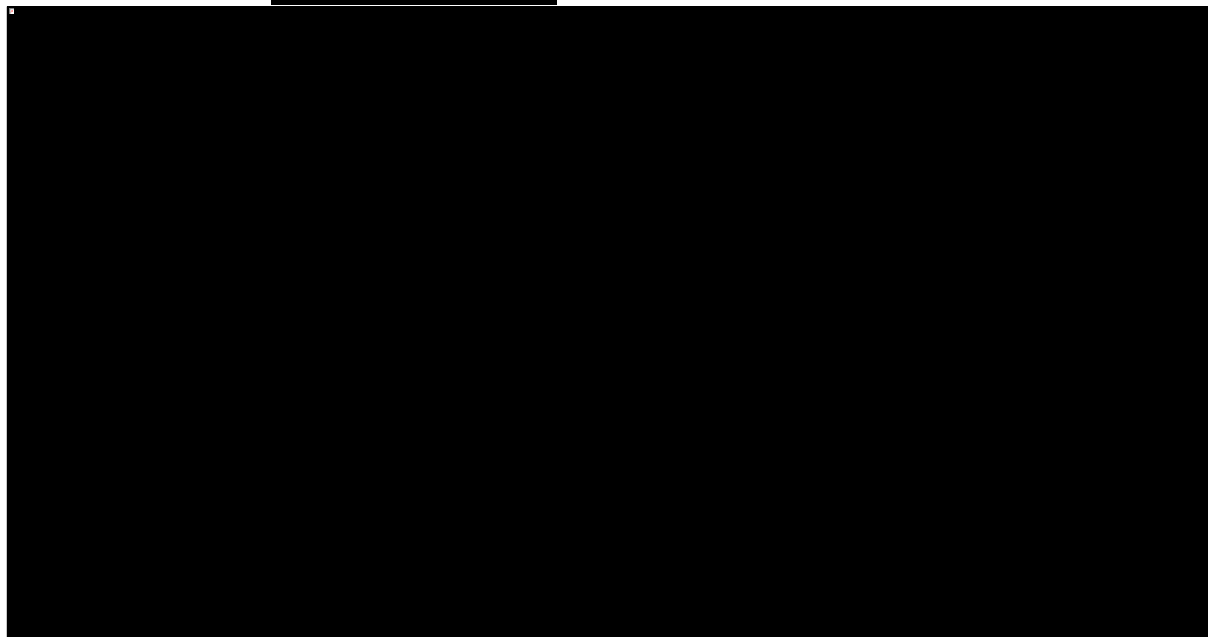
krzywej radiologicznego przeżycia wolnego od progresji choroby Kaplana-Meiera produkt leczniczy Erleada w skojarzeniu z ADT istotnie zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu o 52% w porównaniu do połączenia ADT i placebo, HR = 0,484 (95% CI: 0,391; 0,600),  $p < 0,0001$ ). Mediana rPFS nie została osiągnięta w grupie APA+ADT, natomiast w ramieniu ADT wyniosła ona 22,1 miesiąca (95% CI: 18,5; 32,9). Odsetek 24-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzenia progresji choroby lub zgonu był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy ADT, odpowiednio 68,2% vs 47,5% (zob. Wykres 4).

Wykres 4. Krzywa radiologicznego przeżycia wolnego od progresji choroby Kaplana-Meiera (rPFS) w badaniu *TITAN* (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy) – populacja ITT.





Wykres 5. Krzywa radiologicznego przeżycia wolnego od progresji choroby Kaplana-Meiera (rPFS) w badaniu TITAN [REDACTED]



Wyniki oceny rPFS w populacji łącznej badania oraz ze względu na stopień obciążenia przerzutami, zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 11. Ocena rPFS; badanie TITAN (Chi 2019).

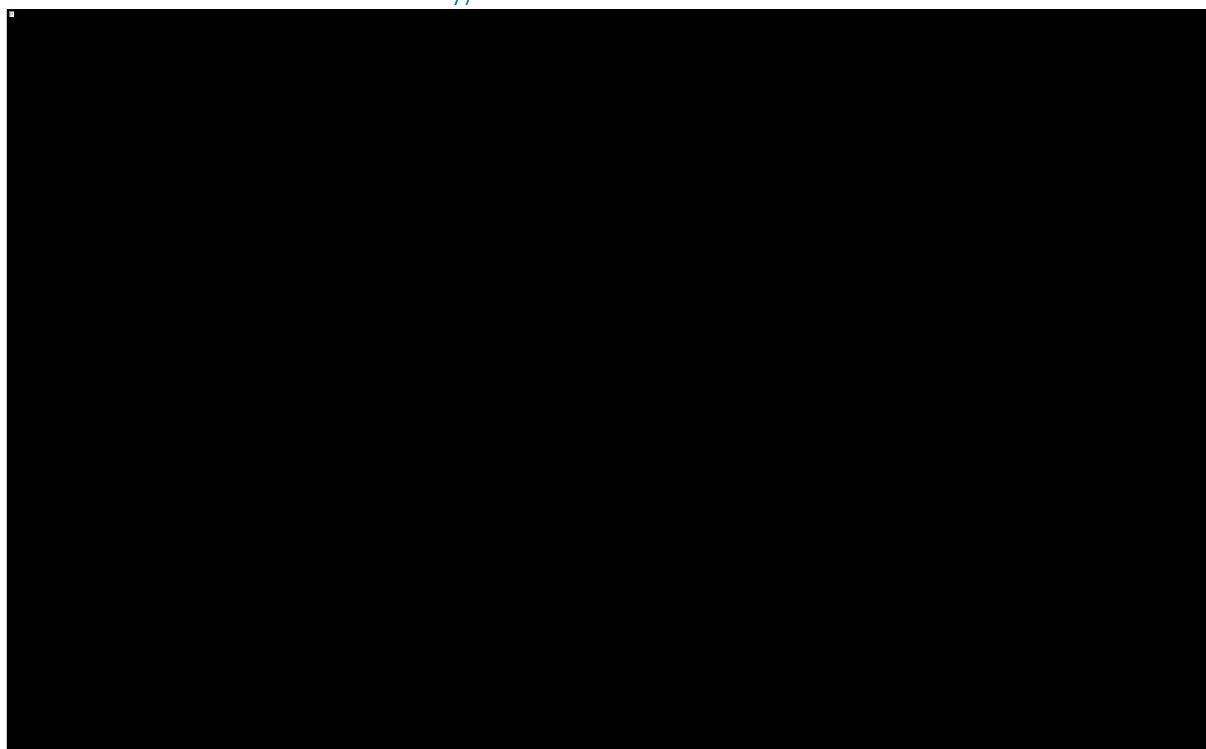
Grupa/podgrupa	APA (Erleada)+ADT			ADT			HR (95% CI), p
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n/N (%*)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne PFS (95% CI)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n/N (%*)	Mediana [miesiące] (95% CI)	24-miesięczne PFS (95% CI)	
ITT	134/525 (25,5%)	NO	68,2% (62,9%; 72,9%)	231/527 (43,8%)	22,1 (18,5; 32,9)	47,5% (42,1%; 52,8%)	0,48 (0,39; 0,60) p < 0,001
Małe obciążenie przerzutami (low-volume)	25/200 (12,5%)	NO	bd.	58/192 (30,2%)	30,5	bd.	0,36 (0,22; 0,57)
Duże obciążenie przerzutami (high-volume)	109/235 (46,4%)	NO	bd.	173/335 (51,6%)	14,9	bd.	0,53 (0,41; 0,67)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NO nie osiągnięto;  
bd. brak danych.

#### 4.8.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

W przypadku pierwszej analizy wyników badania *TITAN*, w populacji ITT na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (Wykres 6) mediana przeżycia całkowitego (OS) w obu grupach nie została osiągnięta. Leczenie apalutamidem w skojarzeniu z ADT skutkowało 33% redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z ADT w połączeniu z placebo, HR = 0,671 (95% CI: 0,507; 0,890), p = 0,0053. Odsetek 24-miesięcznego OS był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy ADT, odpowiednio 82,4% vs 73,5%.

Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (OS) w badaniu *TITAN* (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy).



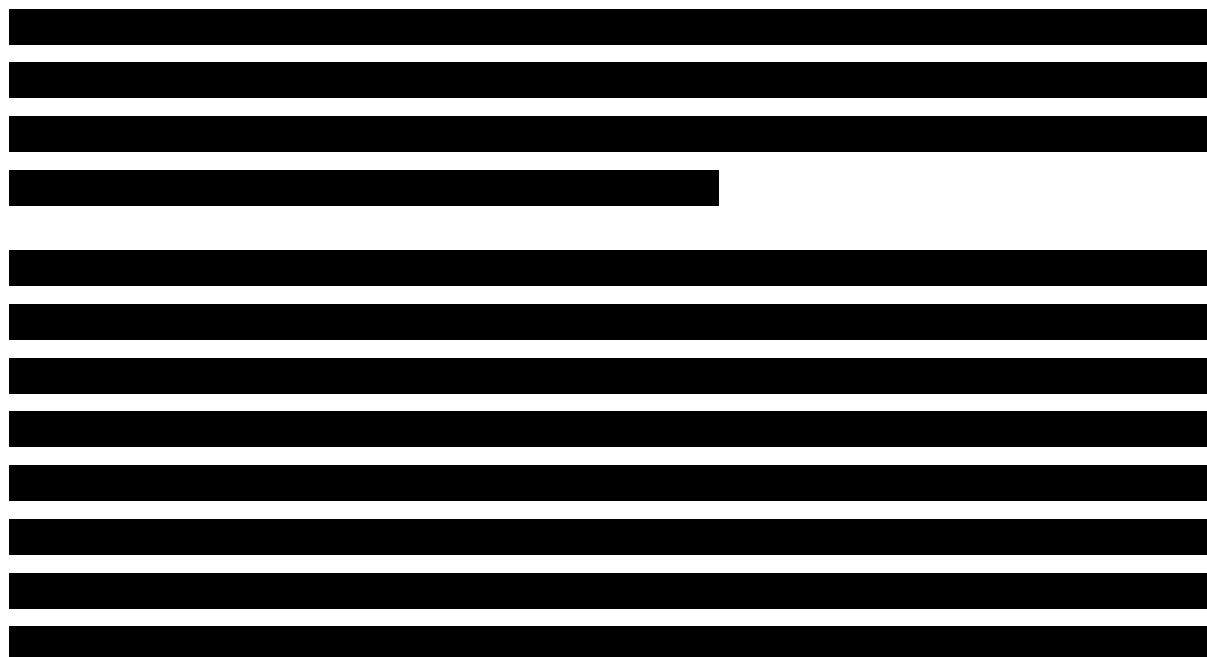
W analizie końcowej przeprowadzonej w okresie obserwacji wynoszącym 44,0 miesięcy (mediana), zaobserwowano 35% redukcję ryzyka zgonu dzięki zastosowaniu terapii APA+ADT zamiast ADT w połączeniu z placebo, HR = 0,651 (95% CI: 0,534; 0,793), p < 0,0001, przy czym mediana OS nadal nie została osiągnięta w grupie apalutamidu, a w ramieniu komparatora wyniosła 52,2 mies. Odsetek 48-miesięcznego przeżycia również był wyższy w grupie APA+ADT w porównaniu do grupy ADT, odpowiednio 65,1% vs 51,8%. Wyniki analizy końcowej potwierdziły istotny statystycznie wpływ zastosowania apalutamidu na zmniejszenie ryzyka zgonu chorych z mHSCT w populacji ITT badania *TITAN*.

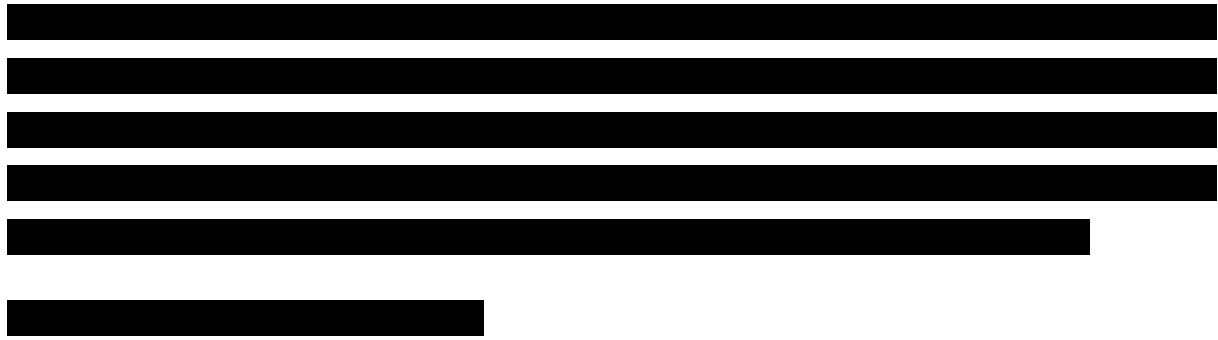
W przypadku podgrupy *low-volume*, na etapie analizy wstępnej wśród pacjentów otrzymujących lek Erleada raportowano o ponad 3 punkty procentowe mniej zgonów (7,0% vs 10,4%), co przekładało się na 33% redukcję ryzyka zgonu: HR = 0,67 (0,34; 1,32); ze względu na niski odsetek zgonów, zaobserwowane różnice numeryczne nie osiągnęły istotności statystycznej (zob. Wykres 7). Wyniki oceny OS w populacji łącznej badania oraz ze względu na stopień obciążenia przerzutami, zestawiono poniżej w tabeli.

Tabela 12. Ocena OS (analiza wstępna); badanie TITAN (Chi 2019).

Grupa/podgrupa	APA (Erleada)+ADT			ADT			HR (95% CI)
	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%*)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne OS (95% CI)	Liczba chorych ze zdarzeniem, n (%*)	Mediana [miesiące]	24-miesięczne OS (95% CI)	
ITT	83/525 (15,8%)	NO	82,4% (78,4%; 85,8%)	117/527 (22,2%)	NO	73,5% (68,7%; 77,8%)	0,67 (0,51; 0,89) p = 0,005
Małe obciążenie przerzutami ( <i>low-volume</i> )	14/200 (7,0%)	NO	bd.	20/192 (10,4%)	NO	bd.	0,67 (0,34; 1,32)
Duże obciążenie przerzutami ( <i>high-volume</i> )	69/325 (21,2%)	NO	bd.	97/335 (29,0%)	NO	bd.	0,68 (0,50; 0,92)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NO – nie osiągnięto;  
bd. – brak danych.

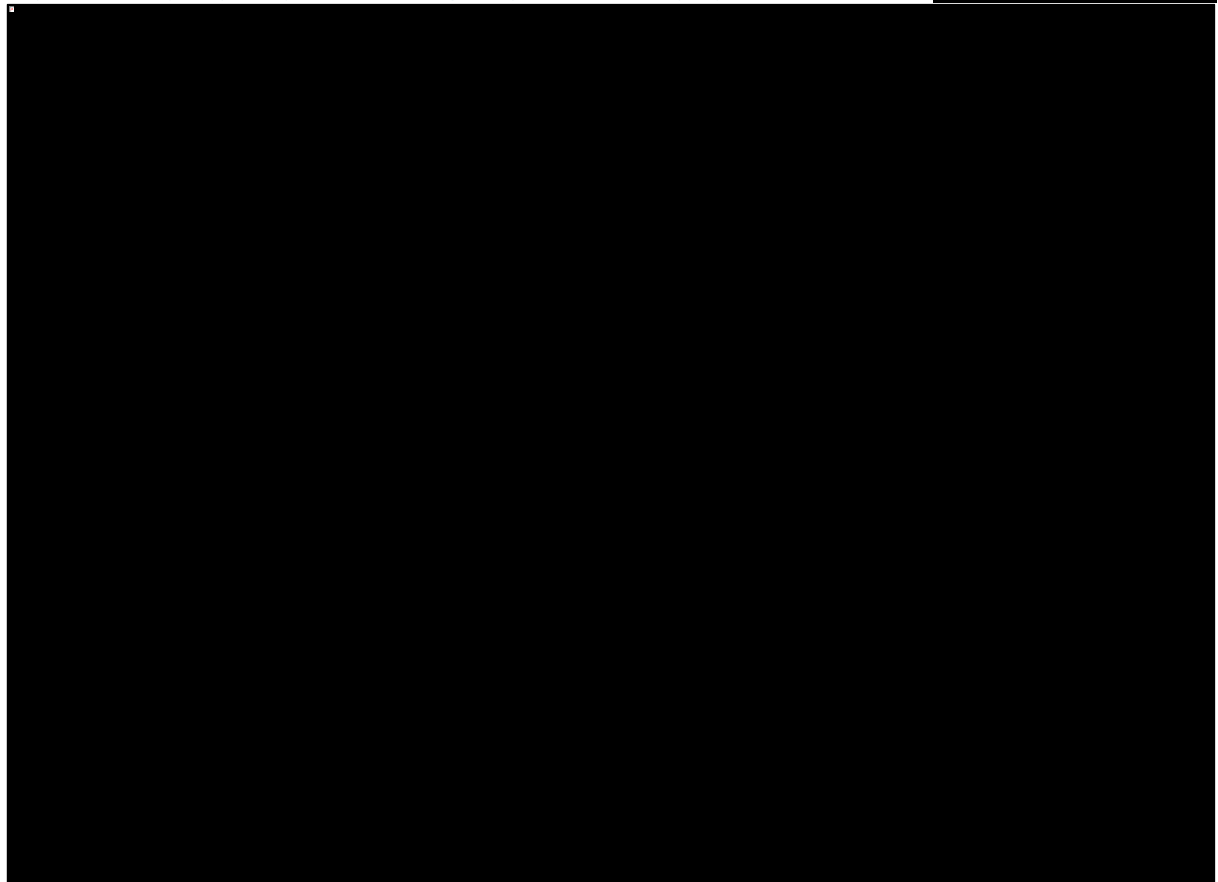




- populacja ITT:
  - [redacted] lub
  - IPCW: mediana OS = 39,8 mies. i HR = 0,52 (95% CI: 0,479; 0,762; p<0,001),



Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (OS) w badaniu *TITAN* [redacted]



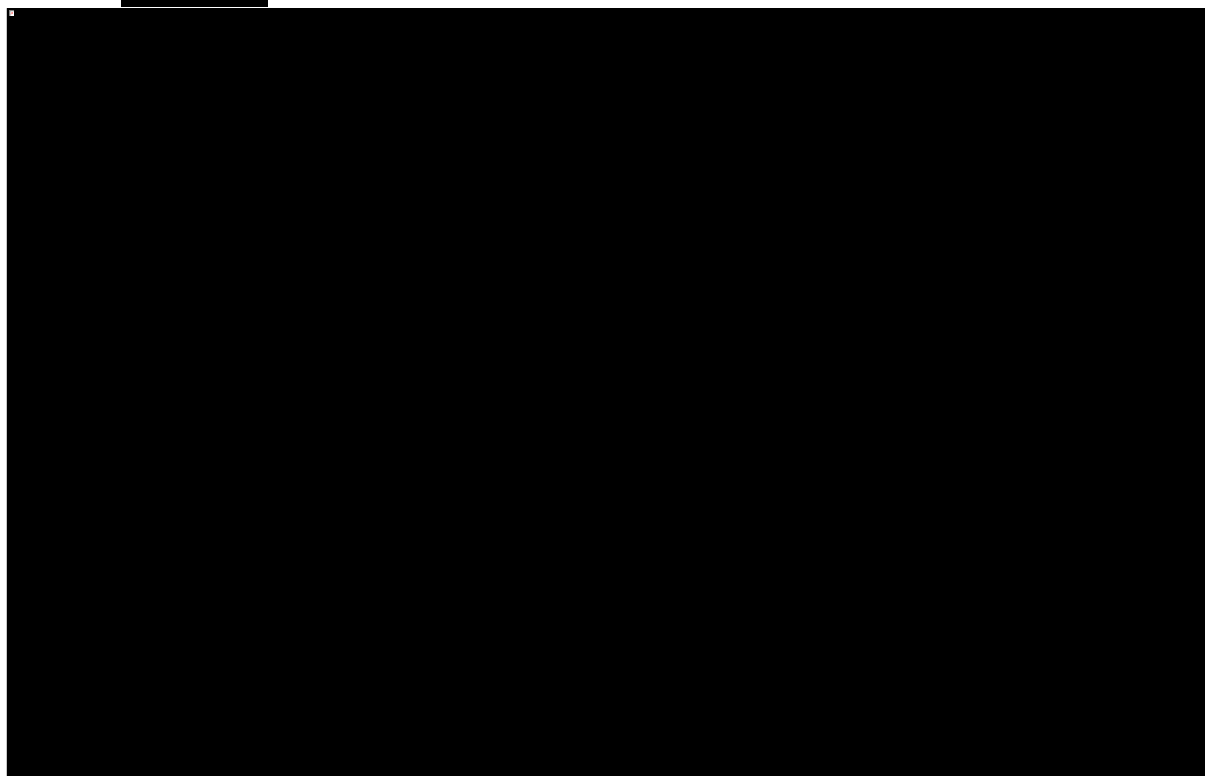
Powyżej przedstawione skorygowane wyniki OS zostały wykorzystane w dalszej analizie.

#### 4.8.1.3 Czas do zakończenia leczenia

Krzywa czasu do zakończenia leczenia (TTTD) posłużyła w modelu do obliczenia kosztów leczenia apalutamidem u chorych z mHSPC. Punkt ten definiowano jako czas od randomizacji do momentu zakończenia leczenia z jakiegokolwiek przyczyny. W populacji ITT badania *TITAN*, w momencie przeprowadzenia analizy końcowej mediana TTTD wyniosła [REDACTED] miesięcy w ramieniu apalutamidu oraz [REDACTED] mies. w ramieniu ADT, a odsetek chorych kontynuujących terapię w punkcie 48 mies. wyniósł, odpowiednio, [REDACTED] [REDACTED]. Dodanie apalutamidu do terapii ADT skutkowało [REDACTED] redukcją ryzyka zakończenia leczenia (stratyfikowany HR = [REDACTED]). Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia był zgon pacjenta.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Przebieg krzywej TTTD w rozważanej subpopulacji przedstawia Wykres 7.

Wykres 8. Krzywe czasu do zakończenia leczenia Kaplana-Meiera (TTTD) w badaniu *TITAN* [REDACTED]



Przedstawione krzywe rPFS, OS i TTTD posłużyły do modelowania długookresowych kosztów i wyników zdrowotnych w populacji docelowej analizy. Szczegóły dotyczące dopasowania modeli parametrycznych do krzywych Kaplana-Meiera oraz ekstrapolacji poza horyzont badania *TITAN* przedstawiono w kolejnym rozdziale analizy.

#### 4.8.1.4 Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)

W badaniu *TITAN*, jakość życia związaną ze zdrowiem mierzono za pomocą instrumentu EQ-5D-5L. Pacjenci wypełniali kwestionariusze przed randomizacją (*baseline*), w pierwszym dniu cyklu 1 (przed podaniem pierwszej dawki), w pierwszym dniu następných czterotygodniowych cykli (2-27), bezpośrednio po zakończeniu leczenia i następnie podczas wizyty monitorującej w 4, 8 i 12 miesiącu. [REDACTED]

[REDACTED] Użyteczności estymowano z wykorzystaniem analizy regresji (model mieszany) dla powtórzonych pomiarów. Parametry ostatecznego modelu regresji, w którym jako zmienne niezależne przyjęto wystąpienie progresji radiologicznej choroby (rPFS) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs), przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Parametry modelu regresji liniowej EQ-5D-5L w badaniu *TITAN*.

Zmienna modelu	Średnia	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* zmienne binarne, przyjmujące wartość 1 w przypadku wystąpienia zdarzenia i wartość 0 w przypadku niewystąpienia zdarzenia; [REDACTED]

Użyteczności stanów zdrowia (mHSPC i mCRPC) oraz utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych, oszacowane na podstawie opisanego modelu regresji, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia z badania *TITAN*.

Użyteczność	Średnia (SE)	Źródło
Użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby (mHSPC) – ITT	[REDACTED]	Analiza regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>TITAN</i> (populacja ITT)

Użyteczność	Średnia (SE)	Źródło
Użyteczność w okresie po wystąpieniu progresji choroby (mCRPC) – ITT	██████████	Analiza regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>TITAN</i> (populacja ITT)
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych st. 3-4 – ITT	██████████	Analiza regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania <i>TITAN</i> (populacja ITT)
██	██████████	██
██	██████████	██
██	██████████	██

Wybór zestawu użyteczności w analizie podstawowej przedstawiono w Rozdziale 4.10.2.

#### 4.8.1.5 Zdarzenia niepożądane (AEs)

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona była w grupie osób, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego przy randomizacji leczenia. Wyniki analizy bezpieczeństwa prezentowano dla większości punktów końcowych w podziale na AEs bez względu na stopień nasilenia oraz AEs  $\geq 3$  stopnia wg CTCAE (*National Cancer Institute Cancer Therapy and Evaluation Program Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W modelu ekonomicznym uwzględniono zdarzenia niepożądane (TEAEs), które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów dla co najmniej jednej interwencji stosowanej w leczeniu mHSPC lub mCRPC spośród opcji terapeutycznych dostępnych w modelu). Zestawienie częstości uwzględnionych zdarzeń w badaniu *TITAN* (populacja ITT) przedstawia Tabela 15. Odsetki TEAEs dla interwencji stosowanych w mCRPC są dostępne w wersji elektronicznej modelu.

Tabela 15. Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych w badaniu *TITAN*.

Zdarzenie niepożądane	Częstość TEAE	
	APA+ADT (N = 524)	ADT (N = 527)
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	██████	██████
Niedokrwistość	██████	██████
Ból pleców	██████	██████
Ból kości	██████	██████
Biegunka	██████	██████
Uderzenia gorąca i inne zaburzenia endokrynne	██████	██████
Zmęczenie / astenia	██████	██████
Gorączka neutropeniczna	██████	██████
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	██████	██████

Zdarzenie niepożądane	Częstość TEAE	
	APA+ADT (N = 524)	ADT (N = 527)
Nadciśnienie tętnicze	■	■
Leukopenia	■	■
Neutropenia	■	■
Ból kończyny górnej lub dolnej	■	■
Wysypka	■	■
Zaburzenia oddychania	■	■
Małopłytkowość	■	■

Wartości pogrubione (>5%) uwzględniono w dalszych obliczeniach.

Dodatkowo, uwzględniono również zdarzenia niepożądane występujące na etapie dalszych linii leczenia. Poniższa tabela zawiera zestawienie częstości poszczególnych zdarzeń podczas stosowania wybranych terapii na etapie choroby opornej na kastrację (mCRPC).

Tabela 16. Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych na etapie leczenia mCRPC.

Zdarzenie niepożądane	DOC+ADT (N = 332, <i>Tan- nock 2004</i> )	AAP+ADT (N = 542, <i>NICE TA387</i> )	ENZ+ADT (N = 800, <i>Scher 2012</i> )	CAB+ADT (N = 371, <i>Bono 2010</i> )	RAD+ADT (N = 600, <i>Par- ker 2013</i> )	ADT (N = 301, <i>Bono 2011</i> )
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	0,00%	<b>5,54%</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Niedokrwistość	5,00%	2,40%	0,00%	<b>10,51%</b>	<b>12,67%</b>	<b>7,36%</b>
Ból pleców	0,00%	2,77%	0,00%	3,77%	0,00%	<b>9,64%</b>
Ból kości	0,00%	1,29%	0,00%	0,81%	<b>20,83%</b>	<b>7,36%</b>
Biegunka	0,00%	1,11%	1,13%	<b>6,20%</b>	1,50%	1,27%
Uderzenia gorąca i inne zaburzenia endokrynne	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zmęczenie / astenia	5,00%	2,58%	<b>6,25%</b>	<b>9,43%</b>	4,83%	<b>11,93%</b>
Gorączka neutropeniczna	0,00%	0,00%	0,00%	<b>7,55%</b>	0,17%	0,00%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,00%	0,55%	0,00%	<b>6,74%</b>	4,33%	<b>6,35%</b>
Nadciśnienie tętnicze	0,00%	4,24%	0,00%	0,00%	0,00%	0,25%
Leukopenia	0,00%	0,00%	0,00%	<b>68,19%</b>	0,00%	0,00%
Neutropenia	<b>32,00%</b>	0,00%	0,00%	<b>81,67%</b>	2,17%	0,25%
Ból kończyny górnej lub dolnej	0,00%	0,00%	0,00%	1,62%	0,00%	<b>5,08%</b>
Wysypka	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Zaburzenia oddychania	0,00%	4,61%	0,00%	0,00%	1,83%	2,28%



Zdarzenie niepożądane	DOC+ADT (N = 332, <i>Tanonock 2004</i> )	AAP+ADT (N = 542, <i>NICE TA387</i> )	ENZ+ADT (N = 800, <i>Scher 2012</i> )	CAB+ADT (N = 371, <i>Bono 2010</i> )	RAD+ADT (N = 600, <i>Paraker 2013</i> )	ADT (N = 301, <i>Bono 2011</i> )
Małopłytkowość	1,00%	0,00%	0,00%	4,04%	<b>6,33%</b>	0,51%

DOC – docetakselu; AAP – octan abirateronu; ENZ – enzalutamid; CAB – kabazytaksel; RAD – chlorek radu; PBO – placebo.

Wartości pogrubione (>5%) uwzględniono w dalszych obliczeniach.

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

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

[REDACTED], dopasowano modele parametryczne stosowane standardowo w analizie przeżycia (Weibulla, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, uogólniony model gamma i Gompertza). W ramieniu komparatora dopasowanie przeprowadzono dla krzywej K-M skorygowanej o efekt *crossover*.

Wyboru najlepiej dopasowanego typu krzywej przeżycia (OS / rPFS) dokonano w oparciu o:

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

Założenie proporcjonalności hazardów testowano przy użyciu wykresów log-skumulowanego hazardu oraz residuów Schoenfelda.

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

### 4.9.1 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS)

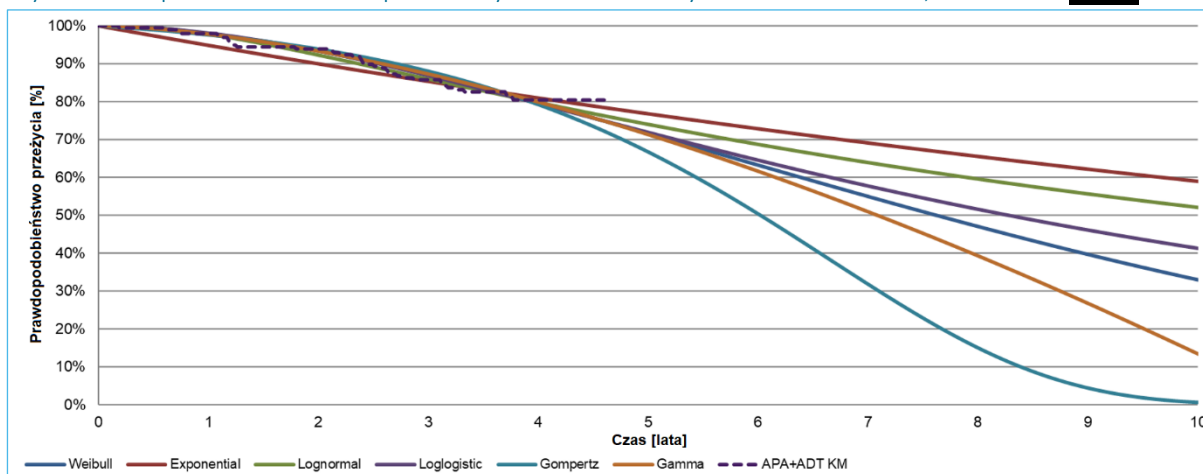
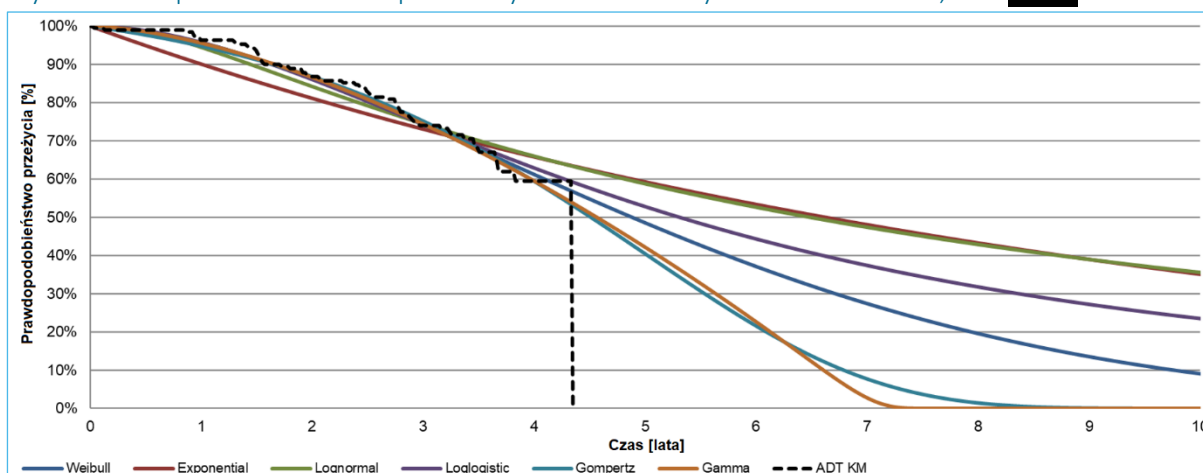
Do indywidualnych danych OS pacjentów z badania TITAN [REDAKTOWANE] dopasowano sześć parametrycznych rozkładów czasu przeżycia: Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy, Gompertza i uogólniony rozkład gamma. Krzywe dopasowano łącznie dla porównywanych ramion leczenia, przyjmując interwencję jako zmienną towarzyszącą modelu (**modele zależne**), co było uzasadnione spełnieniem założenia proporcjonalności hazardów.

Tabela 18 przedstawia statystyczną ocenę testowanych modeli parametrycznych. Zgodnie z kryteriami informacyjnymi: Akaike (AIC) oraz bayesowskim kryterium Schwartz (BIC), najlepszym dopasowaniem charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC (lub BIC) spośród testowanych alternatyw. Kryteria AIC i BIC uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 17. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli OS do danych z badania TITAN [REDAKTOWANE]

Statystyka		Weibull	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Gamma	Gompertz
AIC		1 131,10	1 155,60	1 146,90	1 133,00	1 131,60	1 132,00
Ranking		1	6	5	4	2	3
BIC		1 143,00	1 163,60	1 158,90	1 144,90	1 147,50	1 143,90
Ranking		1	6	5	3	4	2
Mediana OS [lata]	APA+ADT	7,63	13,13	10,64	8,28	7,09	6,04
	ADT	4,89	6,63	6,50	5,33	4,58	4,52
Średnia OS [lata]	APA+ADT	8,40	14,29	13,30	11,03	6,74	5,78
	ADT	5,39	9,24	10,02	7,74	4,35	4,38

Długookresowe projekcje OS dla dopasowanych krzywych przedstawiono na poniższych wykresach (zob. Wykres 11, Wykres 12).

Wykres 9. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania *TITAN*; APA + ADT [REDACTED]Wykres 10. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania *TITAN*; ADT [REDACTED]

Na podstawie kryteriów statystycznych AIC/BIC, najlepiej dopasowanymi modelami są krzywe Weibulla, a następnie Gompertza, gamma oraz log-logistyczna. Ocena wizualna krzywych wskazuje, że model wykładniczy, log-normalny i log-logistyczny dają mało realistyczne (zawyżone) projekcje długookresowego przeżycia, a modele Gompertza i gamma mogą to przeżycie zaniżyć. Na tej podstawie w analizie podstawowej dla obu ramion modelu przyjęto krzywe Weibulla, charakteryzujące się najlepszym dopasowaniem do danych oraz bardziej realistyczną długookresową projekcją przeżycia. Wpływ założenia alternatywnych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo w modelu przyjęto korektę opartą o przeżycie całkowite w populacji ogólnej (mężczyźni), przyjęte na podstawie danych GUS za 2019 rok.

## 4.9.2 Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (rPFS)

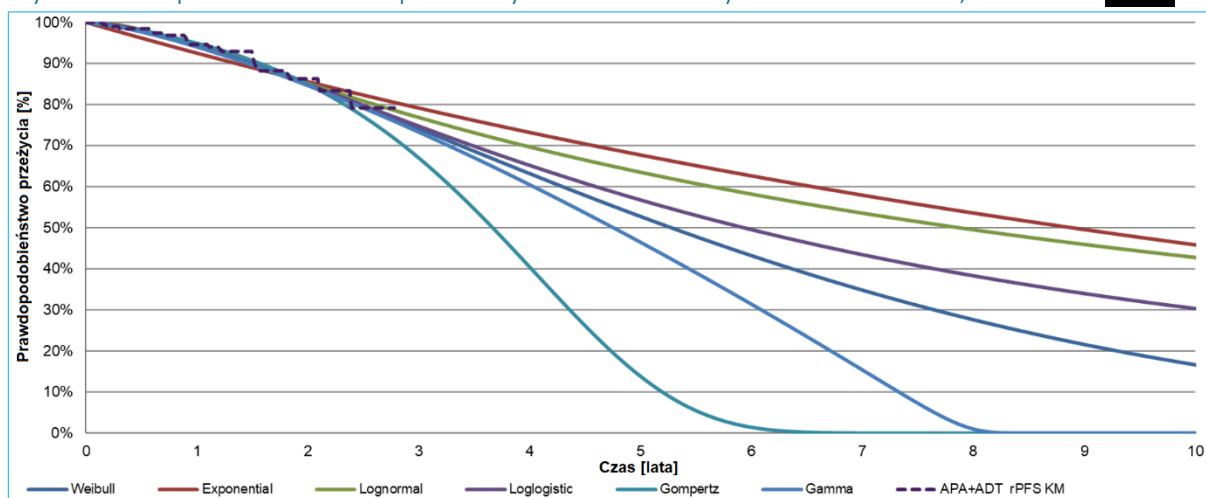
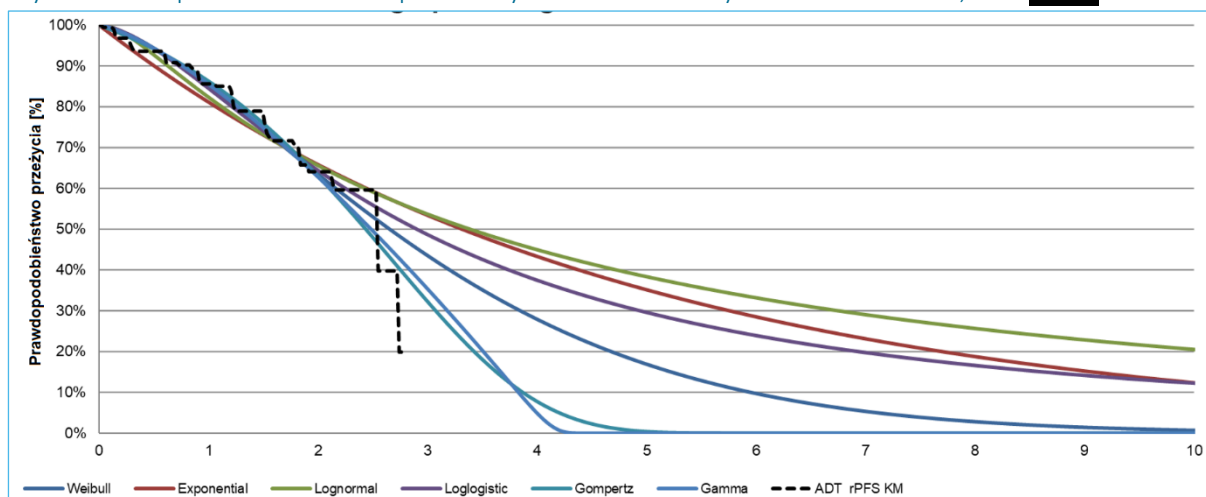
Podobnie jak w przypadku OS, do indywidualnych danych rPFS pacjentów z badania *TITAN* dopasowano szereg parametrycznych rozkładów czasu przeżycia, a krzywe dopasowano łącznie dla porównywanych ramion leczenia, przyjmując interwencję jako zmienną towarzyszącą modelu (modele zależne), co było uzasadnione spełnieniem założenia proporcjonalności hazardów.

Tabela 18 przedstawia statystyczną ocenę testowanych modeli dopasowanych niezależnie dla poszczególnych grup do danych rPFS z badania *TITAN*. Zgodnie z kryteriami informacyjnymi: Akaike (AIC) oraz bayesowskim kryterium Schwartz (BIC), najlepszym dopasowaniem charakteryzują się modele o najniższych wartościach AIC (lub BIC) spośród testowanych alternatyw. Kryteria AIC i BIC uwzględniają zarówno jakość dopasowania modeli do danych, jak i stopień złożoności modelu (przy jednakowym dopasowaniu do danych preferowane są modele mniej złożone, tj. z mniejszą liczbą parametrów).

Tabela 18. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli rPFS do danych z badania *TITAN*.

Statystyka		Weibull	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Gamma	Gompertz
AIC		1 124,00	1 135,49	1 133,19	1 126,50	1 122,67	1 120,30
Ranking		3	6	5	4	2	1
BIC		1 135,86	1 143,40	1 145,05	1 138,36	1 138,50	1 132,20
Ranking		2	5	6	3	4	1
Mediana OS [lata]	APA+ADT	5.29	8.89	7.88	5.94	4.77	3.68
	ADT	2.66	3.32	3.39	2.91	2.49	2.45
Średnia OS [lata]	APA+ADT	6.11	11.58	11.53	9.04	4.58	3.53
	ADT	3.08	4.78	6.65	5.07	2.39	2.40

Długookresowe projekcje rPFS dla dopasowanych krzywych przedstawiono na poniższych wykresach (zob. Wykres 11, Wykres 12).

Wykres 11. Dopasowane modele parametryczne rPFS do danych z badania *TITAN*; APA + ADTWykres 12. Dopasowane modele parametryczne rPFS do danych z badania *TITAN*; ADT

Ocena wizualna krzywych wskazuje, że wszystkie modele poza uogólnionym modelem gamma wydają się dobrze dopasowane do danych rPFS obserwowanych w badaniu *TITAN*. Na podstawie kryteriów statystycznych AIC/BIC, najlepiej dopasowanymi modelami są krzywe Gompertza, a także Weibulla, gamma i log-logistyczny. W analizie podstawowej dla obu ramion modelu przyjęto krzywe Gompertza, charakteryzujące się najlepszym dopasowaniem do danych oraz realistyczną długookresową projekcją przeżycia. Wpływ założenia alternatywnych modeli o akceptowalnej jakości dopasowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

## 4.10 Użyteczności stanów zdrowia

### 4.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzono w celu zgromadzenia wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach zdrowia związanych z przebiegiem przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię u dorosłych mężczyzn.

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

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

Przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzono 12 kwietnia 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazie informacji medycznej *Medline (Pubmed)*.

Kryteria włączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów:

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

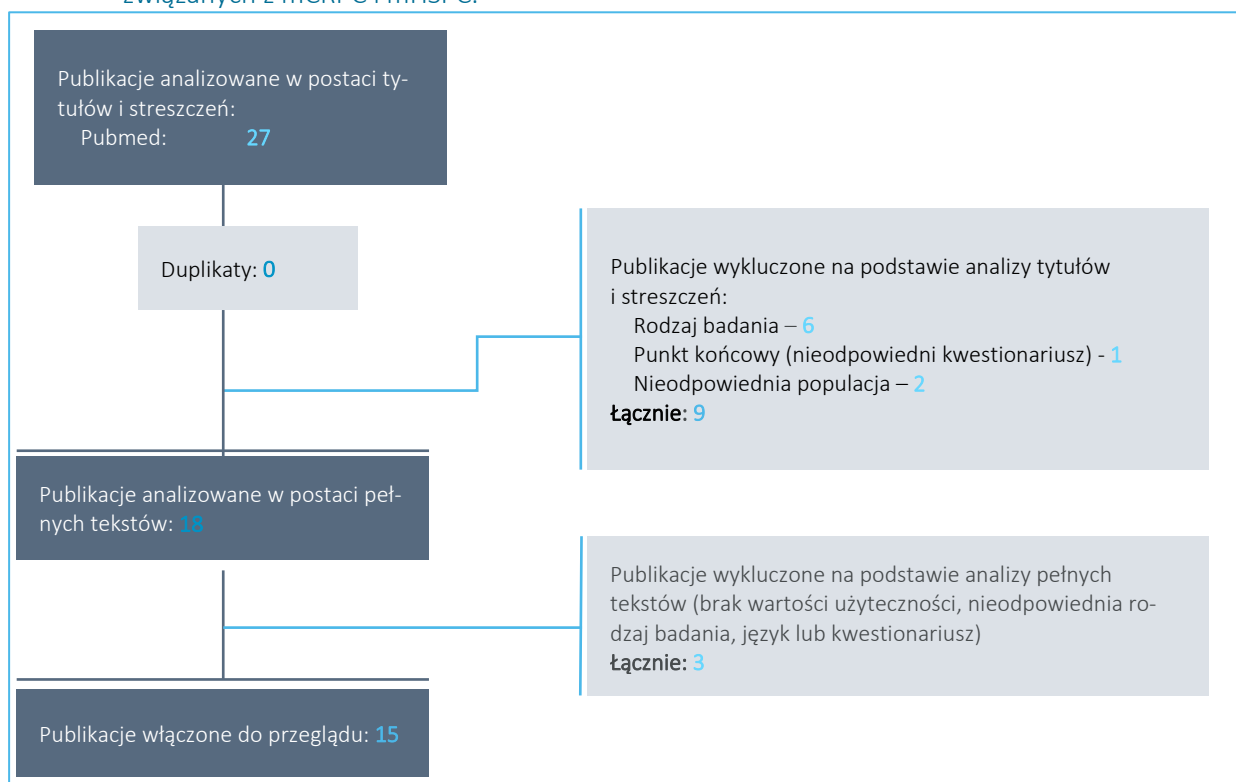
W tabeli poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia w bazie danych *Pubmed*.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	prostate OR prostatic	241 252
#2	metastatic	1 131 105
#3	cancer OR cancers OR malignancy OR malignancies OR malignant OR neoplasms OR neoplasm OR neoplasias OR neoplasia OR tumors OR tumor	4 947 444
#4	“castrate resistant” OR “castration resistant” OR “hormone sensitive” OR “castration sensitive” OR “castration naïve” OR “hormone naïve”	14 241
#5	mCRPC OR CRPC OR mCSPC OR mHSPC OR mCNPC OR HSPC OR CNPC OR CSPC	7 210
#6	Euroqol OR “EQ 5D” OR “Health utility index” OR Euro-QoL OR “EQ-5D” OR “SF 6D”	12 650
#7	#5 OR (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	9 922
#8	#6 AND #7	27

Na diagramie poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące liczby odnalezionych publikacji włączonych do analizy oraz wykluczonych, wraz z przyczynami wykluczenia.

Wykres 13. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z mCRPC i mHSPC.



W wyniku przeglądu systematycznego bazy publikacji medycznych Pubmed odnaleziono 61 rekordów potencjalnie zawierających użyteczności w przebiegu przerzutowego raka gruczołu krokowego

opornego na kastrację (mCRPC) oraz przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię (mHSPC/mCSPC). Analizie pełnych tekstów poddano 18 publikacji, z których ostatecznie do wyników włączono 15: *Agarwal 2019, Bahl 2015, Chi 2018, Dearden 2019, Devlin 2017, Diels 2015, Fizazi 2020, Heidenreich 2017, Ito 2018, Lloyd 2015, Lortot 2015, Murasawa 2019, Nilsson 2016, Saad 2017* oraz *Skaltsa 2014*.

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

Tabela 20. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności			
		stan zdrowotny, interwencja, komparator	czas leczenia	N	wartość	N	wartość
Agarwal 2019	EQ-5D-5L HUI	mHSPC; APA+ADT vs ADT	przed leczeniem	525	bd.	527	bd.
			po 13 cyklach leczenia <sup>^</sup> (zmiana od wartości wyjściowej <sup>1</sup> )	298	-0,045	262	-0,045
			po 25 cyklach leczenia <sup>^</sup> (zmiana od wartości wyjściowej <sup>1</sup> )	147	-0,057	103	-0,089
Bahl 2015	EQ-5D-3L	mCRPC, progresja choroby po wcześniejszej terapii DOC; kabazytaksel + prednizolon	przed leczeniem	0,70; N = 100			
			po 10 cyklach leczenia	0,82 (zmiana od wartości wyjściowej: +0,065); N = 28			
Chi 2018	EQ-5D-5L HUI	mCNPC; AAP+ADT vs ADT	przed leczeniem	597	0,8 (SD: 0,2)	602	0,8 (SD: 0,2)
			po 13 cyklach leczenia <sup>^</sup> (zmiana od wartości wyjściowej)	439	0,030	345	-0,025
			po 33 cyklach leczenia <sup>^</sup> (zmiana od wartości wyjściowej)	182	0,015	75	-0,042
Dearden 2019	EQ-5D-5L	mCRPC; AAP vs ENZ w ramach leczenia przed CTH lub po CTH	ogółem (przed CTH + po CTH)	78	0,84 (SD: 0,20)	74	0,80 (SD: 0,23)
			przed CTH	49	0,87	38	0,79
			po CTH	29	0,78	36	0,80



Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności			
		stan zdrowotny, interwencja, komparator	czas leczenia	interwencja		komparator	
				N	wartość	N	wartość
Devlin 2017	EQ-5D	mCRPC; ENZ vs PBO	przed leczeniem	343	0,85 (SD: 0,15)	327	0,84 (SD: 0,17)
			w 13 tygodniu leczenia (zmiana od wartości wyjściowej)	322	-0,042	203	-0,070
Diels 2015	EQ-5D	mCRPC; CTH	przed leczeniem	0,70 (SE: 0,02); N = 236			
			w trakcie leczenia	0,66 (SE: 0,02); N = 223			
			po terapii	0,60 (SE: 0,03); N = 143			
			ogółem (łącznie)	0,66 (SE: 0,01); N = 602			
Fizazi 2020	EQ-5D-5L HUI	mCRPC, progresja choroby po wcześniejszej terapii DOC; kabazytaksel (N =) vs AA/ENZ (N =)	przed leczeniem	129	0,70 (SD: 0,26)	126	0,70 (SD: 0,22)
			po 8 cyklach leczenia (zmiana od wartości wyjściowej)	49	0,00	24	-0,036
			po zakończeniu leczenia (ogółem; zmiana od wartości wyjściowej) <sup>2</sup>	57	-0,048	35	-0,100
Heidenreich 2017	EQ-5D	mCRPC; ENZ vs bicalutamid	przed leczeniem	184	0,81 (SD: 0,20)	191	0,83 (SD: 0,18)
			w 13 tygodniu leczenia (zmiana od wartości wyjściowej) <sup>^^</sup>	156	-0,021	150	-0,091
			w 61 tygodniu leczenia (zmiana od wartości wyjściowej) <sup>^^</sup>	79	-0,106	MMRM, N = 33	-0,102
Ito 2018	EQ-5D-5L	mHSPC; DOC+ADT (badanie obserwacyjne)	-	0,70 (SD: 0,25); N = 161			
Lloyd 2015	EQ-5D-5L	mCRPC; CTH	przed CTH, pacjenci bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu	0,830 (SD: 0,126); N=50			
			przed CTH, pacjenci z objawami	0,625 (SD: 0,173); N=50			
			w trakcie leczenia	0,692 (SD: 0,219); N=17			
			po terapii	0,700 (SD: 0,183); N=46			
Loriot 2015	EQ-5D	mCRPC;	przed leczeniem	872	0,85 (SD: 0,15)	845	0,84 (0,17)

Badanie	Metoda pomiaru użyteczności	Stany zdrowotne wyróżnione w modelu		Wartości użyteczności			
		stan zdrowotny, interwencja, komparator	czas leczenia	interwencja		komparator	
				N	wartość	N	wartość
		ENZ vs PBO	w 13 tygodniu leczenia (zmiana od wartości wyjściowej)	751	-0,020	590	-0,070
			po 61 tyg. leczenia (obliczone jako różnica wartości początkowej i zmniejszenia użyteczności w okresie 61 tyg. leczenia)	489	0,78 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,07)	110	0,74 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,10)
<i>Murasawa 2019</i>	EQ-5D-5L	DM, DMCRPC; brak (badanie obserwacyjne) <sup>3</sup>	-	DM: 0,85 (SD: 0,18); N = 27 DMCRPC: 0,84 (SD: 0,17); N = 38			
			przed leczeniem	614	bd.	307	bd.
<i>Nilsson 2016</i>	EQ-5D	mCRPC z przerzutami do kości; Rad-223 vs PBO	w 44 tygodniu badania	220	0,56 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,10)	84	0,50 (zmiana od wartości wyjściowej: -0,16)
			wyjściowo	0,829 (SD: 0,154); N = 573			
			jakikolwiek SRE (zmiana od wartości wyjściowej)	-0,11; N = 162			
<i>Saad 2017</i>	EQ-5D	mCRPC z przynajmniej jednym SRE w czasie badania <i>PREVAIL</i>	radioterapia lub zabieg chirurgiczny kości (zmiana od wartości wyjściowej)	-0,06; N = 107			
			patologiczne złamanie kości (zmiana od wartości wyjściowej)	-0,20; N = 31			
			uszkodzenia rdzenia kręgowego (zmiana od wartości wyjściowej)	-0,24; N = 23			
<i>Skaltsa 2014</i>	EQ-5D	mCRPC, progresja choroby po wcześniejszej chemioterapii; populacja badania <i>AFFIRM</i> <sup>4</sup>	wyjściowo	0,688 (SD: 0,282); N = 209			
			w 13 tygodniu leczenia	0,684 (SD: 0,273); N = 187			
			w 61 tygodniu leczenia	0,776 (SD: 0,150); N = 4			
			w 73 tygodniu leczenia	0,689; N = 1			

mHSPC – przerzutowy rak gruczołu krokowego, wrażliwy na hormonoterapię (z ang. *metastatic castration-sensitive prostate cancer*);  
mCRPC – przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*);  
mCNPC – przerzutowy rak gruczołu krokowego, wrażliwy na kastrację (z ang. *metastatic castration-naive prostate cancer*);  
DM – rak gruczołu krokowego z przerzutami odległymi (z ang. *distant metastatic*);  
DMCRPC – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację z przerzutami odległymi (z ang. *distant metastatic castration-resistant prostate cancer*);  
AA – octan abirateronu;  
AAP – octan abirateronu + prednizon;  
APA – apalutamid;  
ADT – terapia supresji androgenowej (z ang. *androgen deprivation therapy*);  
CTH – chemioterapia;  
DOC – docetaksel;

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

ENZ – enzalutamid;

SRE – zdarzenia kostne (z ang. *skeletal-related events*);

^ dane odczytane z wykresu;

^^ przedstawiono wyniki analizy głównej, którą autorzy przeprowadzili z wykorzystaniem modeli mieszanych (MMRM, z ang. *mixed effects model for repeated measures*);

- 1 autorzy nie zamieścili wartości EQ-5D w ramach wyników, jedynie wykres przedstawiający różnice od wartości wyjściowej;
- 2 ze względu na małą liczbę pacjentów, dla których otrzymano wyniki w późniejszych cyklach leczenia, w publikacji przedstawiono wyniki dla chorych po 8 cyklu leczenia oraz w podsumowaniu dla wszystkich pacjentów, którzy zakończyli leczenie;
- 3 w publikacji opisano badanie obserwacyjne, w którym oceniano jakość życia mieszkańców Japonii ze zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego zlokalizowanego, miejscowo zaawansowanego, z przerzutami odległymi oraz rakiem przerzutowym opornym na kastrację; na potrzeby niniejszego raportu wykorzystano wyniki dotyczące pacjentów z chorobami przerzutowymi;
- 4 w próbie klinicznej *AFFIRM* oceniano efektywność enzalutamidu w porównaniu z placebo w leczeniu chorych z mCRPC, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię; na potrzeby analizy *Skaltsa 2014* ocenę jakości życia przeprowadzono w grupie połączonej z grupy przyjmującej interwencję i grupy komparatora.

Jedynie odnalezione dane prezentujące jednocześnie użyteczności EQ-5D dla obu stanów modelu (mCRPC i mHSPC) pochodzą z analizy *Murasawa 2019*. Było to badanie obserwacyjne, w ramach którego oceniano jakość życia mieszkańców Japonii ze zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego w zależności od jego postaci – odpowiednio: zlokalizowanego, miejscowo zaawansowanego, z przerzutami odległymi (DM, z ang. *distant metastatic*) oraz rakiem przerzutowym opornym na kastrację (DMCRPC, z ang. *distant metastatic castration-resistant prostate cancer*). W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dla dwóch ostatnich wymienionych postaci (ponieważ autorzy dokonali podziału pomiędzy rakiem przerzutowym i chorobą przerzutową oporną na kastrację, przyjęto założenie, że w pierwszym przypadku chodzi o postać wrażliwą na hormonoterapię). Do analizy włączono niewielką grupę pacjentów z DM i DMCRPC (odpowiednio 27 i 38 chorych), co mogło wpłynąć na istotność statystyczną otrzymanego przez badaczy wyniku. Średnie użyteczności wyniosły 0,85 (SD: 0,18) w grupie DM oraz 0,84 (SD: 0,17) w grupie DMCRPC – jak autorzy podsumowali w komentarzu, w ocenie mogło dojść do efektu pułapowego (efekt tłumienia skali; z ang. *ceiling effect*).

Użyteczności EQ-5D dotyczące tylko stanu mHSPC odnaleziono w publikacjach *Agarwal 2019*, *Chi 2019* oraz *Ito 2018*.

W analizie *Agarwal 2019* przeprowadzono ocenę jakości życia pacjentów leczonych apalutamidem w skojarzeniu z ADT w próbie klinicznej *TITAN*. Autorzy *Agarwal 2019* nie przedstawili wyników oceny przed rozpoczęciem leczenia, a jedynie różnice od wartości wyjściowych, co utrudnia interpretację odszukanых informacji.

Publikacja *Chi 2019* zawierała analizę punktów ocenianych przez pacjenta (*patient-reported outcomes*), w tym ocenę jakości życia przy użyciu narzędzia EQ-5D-5L, w grupie chorych otrzymujących octan abirateronu i prednizon w skojarzeniu z ADT (AAP+ADT) oraz w grupie przyjmujących ADT razem z placebo (ADT; próba RCT *LATITUDE*). Badanie główne było wielośrodkowe, pomiaru użyteczności za pomocą

kwestionariusza EQ-5D-5L w ocenie wyjściowej dokonano u 597 pacjentów w grupie AAP+ADT oraz 602 chorych w grupie ADT. Średnie użyteczności wyniosły 0,8 (SD: 0,2) – wynik wyjściowy był taki sam w obu ramionach leczenia. Na zamieszczonym w publikacji wykresie odnaleziono informacje dotyczące zmian od wartości wyjściowych – po 33 cyklach leczenia w ramieniu AAP+ADT odnotowano wzrost średniej wyniku o 0,015, natomiast w grupie ADT nastąpił spadek o 0,042.

Analiza *Ito 2018* była wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, w którym badacze mieli na celu ocenę jakości życia pacjentów z mHSPC, którzy otrzymywali leczenie docetakselem w skojarzeniu z ADT, a także ich opiekunów. Wyniki otrzymano od 161 chorych, średni wynik użyteczności wynosił 0,70 (SD: 0,25).

#### 4.10.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Użyteczności w modelu przyjęto dla następujących stanów zdrowotnych:

- Wrażliwy na hormonoterapię z obecnymi przerzutami (mHSPC),
- Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z obecnymi przerzutami (mCRPC),

uwzględniając dodatkowo utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności wyznaczone w modelu regresji w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania *TITAN*, omówione szerzej w Rozdziale 4.8.1.4. Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej uzasadnione biorąc pod uwagę:

- Zgodność populacji badania *TITAN* z populacją docelową analizy,
- Dużą liczebność próby w badaniu *TITAN*,
- Ocenę użyteczności za pomocą rekomendowanej w wytycznych AOTMiT metody pomiaru (kwestionariusz EQ-5D).

Zestawienie użyteczności przyjętych w analizie podstawowej przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowotny	Wartość średnia (SE) [min; max]	Źródło
okres wolny od progresji choroby (mHSPC)		
okres po wystąpieniu progresji choroby (mCRPC)		

Stan zdrowotny	Wartość średnia (SE) [min; max]	Źródło
wystąpienie zdarzeń niepożądanych st. 3-4 (utrata użyteczności)		

Łączną utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych podczas leczenia mHSPC obliczano w oparciu o częstość występowania poszczególnych AEs (zob. Tabela 15) oraz utratę użyteczności za wystąpienie jednego epizodu AEs (0,071). Podobnie, łączną utratę użyteczności podczas dalszego leczenia (Tabela 16) obliczano w oparciu o częstość występowania poszczególnych AEs (dla leczenia mCRPC), strukturę dalszego leczenia 1, 2 i 3 linii (zob. Tabela 33) oraz utratę użyteczności za wystąpienie jednego epizodu AEs.

Tabela 22. Łączna utrata użyteczności z powodu AEs.

Leczenie	APA+ADT	ADT
okres wolny od progresji choroby (mHSPC)		
okres po wystąpieniu progresji choroby (mCRPC)		

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne zestawy użyteczności zidentyfikowane w ramach przeglądu literatury (zob. Rozdział 4.10.1).

## 4.11 Analiza kosztów

W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

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

Kalkulację poszczególnych składowych kosztu całkowitego omówiono w kolejnych podrozdziałach.

### 4.11.1 Koszty ocenianych interwencji

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 marca 2021 r. (MZ 18/02/2021),
- przetargów na dostawy leków do programów lekowych z 2021 roku, odnalezionych w bazie Platforma zakupowa Open Nexus (<https://platformazakupowa.pl/>)
- komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (DGL 28/06/2019)
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2021 r. (DGL 31/03/2021).

#### 4.11.1.1 Erleada (apalutamid)

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

Tabela 23. Cena jednostkowa produktu Erleada (120 tabl. a 60 mg)

Wariant	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Bez uwzględnienia RSS (cena urzędowa)	████████	████████	████████	████████
████████████████████			████████	████████

Zgodnie z *ChPL Erleada*, zalecana dawka apalutamidu wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej (*ChPL Erleada*), przy czym w przypadku wystąpienia objawów toksyczności stopnia  $\geq 3$ . lub trudnych do tolerowania działań niepożądanych istnieje możliwość zmniejszenia dawki lub czasowego przerwania leczenia według schematu określonego w ChPL. W badaniu *TITAN*, intensywność dawki (RDI) apalutamidu wyniosła ██████████ ██████████ (wyniki nieopublikowane z badania *TITAN*). Ponieważ zarówno dawka początkowa apalutamidu, jak i zasady modyfikacji dawkowania w badaniu *TITAN* były zgodne z określonymi w opisie programu i ChPL, wykorzystanie w modelu średniej rzeczywistej dawki z badania jest bardziej uzasadnione niż założenie dawki planowej. W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto dawkę rzeczywistą (z uwzględnieniem RDI), natomiast planowe zużycie leku testowano

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej | ██████████

w ramach analizy wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono sposób kalkulacji rocznego kosztu leczenia apalutamidem w dawce planowej (RDI = 100%) oraz w dawce rzeczywistej (RDI = [REDACTED])

Tabela 24. Roczny koszt leku Erleada.

Wariant	Dawka dzienna	Zużycie roczne	Koszt opakowania	Roczny koszt leku
Analiza wrażliwości (dawkowanie planowe, RDI = 100%)	240 mg (4 tabl. × 60 mg)	12,175 opak. (87 660 mg / (120 tabl. × 60 mg))	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa (dawkowanie rzeczywiste, RDI = [REDACTED])	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* przyjęto 365,25 dni w roku.

Koszty monitorowania leczenia nie zostały skorygowane o współczynnik RDI, gdyż przerwy w terapii lub zmiany dawkowania nie powinny bezpośrednio wpływać na tę kategorię kosztów.

W modelu założono, że leki podawane doustnie będą wydawane pacjentom raz na trzy miesiące i ich administracja będzie rozliczana w ramach świadczenia „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL).

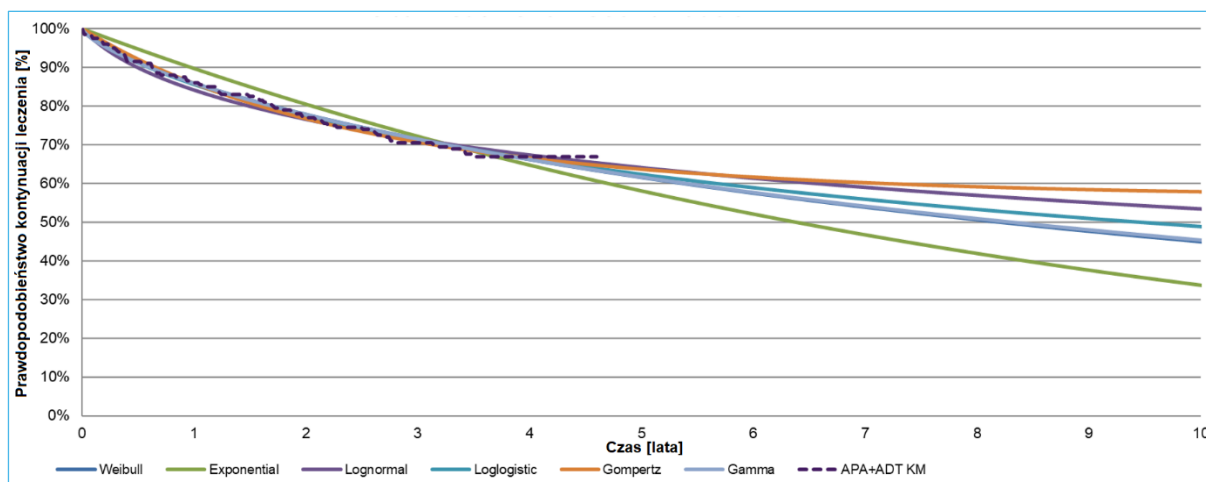
Tabela 25. Roczny koszt związany z przepisaniem/wydaniem leku Erleada.

Założenie	Świadczenie	Wycena świadczenia, źródło	Roczny koszt podania leku
Lek jest wydawany raz na kwartał	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL	432,64 zł

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

Czas trwania leczenia apalutamidem w modelu określono zgodnie z przebiegiem krzywej czasu do zakończenia leczenia (TTTD) w ramieniu APA+ADT badania *TITAN*, [REDACTED]. W tym celu, do indywidualnych danych z poziomu pacjenta, dotyczących czasu stosowania apalutamidu w badaniu *TITAN*, dopasowano sześć modeli parametrycznych opartych na alternatywnych rozkładach czasu leczenia (Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy, Gompertza i uogólniony rozkład gamma). Wykresy przebiegu poszczególnych krzywych przedstawiono poniżej (zob. Wykres 14).

Wykres 14. Modele parametryczne TTTD w ramieniu APA+ADT



Zgodnie z kryteriami statystycznymi AIC/BIC, najlepszym dopasowaniem do danych obserwacyjnych charakteryzowały się modele log-logistyczny, Weibulla oraz gamma, przy czym różnice między nimi były nieznaczne (zob. Tabela 26).

Tabela 26. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli TTTD do danych z badania TITAN

	Weibull	Wykładniczy	Log-normalny	Log-logistyczny	Gompertz	Gamma	
Apalutamid + ADT	AIC	737,00	743,60	741,00	736,90	738,90	738,50
	Ranking	2	6	5	1	4	3
	BIC	743,60	746,90	747,60	743,50	748,80	745,10
	Ranking	2	4	5	1	6	3

W analizie podstawowej ostatecznie przyjęto krzywą Weibulla dla czasu leczenia apalutamidem, co jest uzasadnione dobrym dopasowaniem do danych i spójnością z rozkładem przyjętym dla rPFS. W ramach analizy wrażliwości testowano inne alternatywne krzywe o akceptowalnej jakości dopasowania.

#### 4.11.1.2 Terapia deprywacji androgenowej (ADT)

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

- analogi hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) – goserelina, leuprorelina i tryptorelina;
- antagoniści hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) – degarelik;



- antyandrogeny – bikalutamid i flutamid.

W analizie podstawowej uwzględniono leki z pierwszych dwóch grup (goserelina, leuprorelina i tryptorelina i degareliks). Jeśli chodzi o antyandrogeny I generacji (np. bikalutamid), w badaniu *TITAN* były one terapią zabronioną, z wyjątkiem wstępnego okresu przed randomizacją, gdy mogły być stosowane w obu ramionach badania wyłącznie u pacjentów stosujących agonistów gonadoliberyny (GnRHa), celem uniknięcia zaostrzeń objawów w trakcie tej terapii, i musiały być przerwane w momencie randomizacji. Było to postępowanie zgodne z wytycznymi klinicznymi, które wskazują na celowość stosowania leków z tej grupy jedynie w początkowym etapie terapii ADT. Ostatecznie [REDACTED]

[REDACTED] (dane niepublikowane zaczerpnięte z *CSR TITAN 2019*). Co więcej, antyandrogeny I generacji stanowiły element wcześniejszej terapii raka gruczołu krokowego u [REDACTED] chorych w tym badaniu (obie grupy łącznie). Zatem koszt bikalutamidu nie został uwzględniony w obliczeniach kosztów terapii ADT, gdyż jego zastosowanie w badaniu *TITAN* miało charakter bardzo ograniczony pod względem klinicznym, a dodatkowo otrzymał go niewielki odsetek chorych i do tego w obu ramionach badania, co powoduje, że jego udział w koszcie terapii ADT byłby zaniedbywalny, a także praktycznie nie różniący w porównywanych grupach.

Koszt refundacji NFZ za opakowanie przyjęto zgodnie z wykazem leków refundowanych na 1 marca 2021 r. (*MZ 18/02/2021*).

W analizie podstawowej, udziały poszczególnych leków w zużyciu ADT zaczerpnięto z badania *TITAN* (dane niepublikowane z *CSR TITAN 2019*, dotyczące leczenia towarzyszącego w grupach placebo i apalutamidu). Odsetki pacjentów stosujących dany ADT w badaniu *TITAN* przeskalowano następnie w ten sposób, aby suma częstości stosowania uwzględnionych substancji czynnych wynosiła 100% (zob. Tabela 29).

Tabela 27. Częstość stosowania poszczególnych ADT w badaniu *TITAN*.

Substancja czynna	Liczba leczonych w badaniu <i>TITAN</i> (populacja łączna)	Udział (przeskalowany do 100%)
Degareliks	■	■
Goserelina	■	■
Leuprorelina	■	■
Tryptorelina	■	■

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

Tabela 28. Częstość stosowania poszczególnych ADT wg danych DGL (URNFZ 5/2021).

Substancja czynna	Liczba pacjento-dni terapii w okresie styczeń-grudzień 2020	Udział (przeskalowany do 100%)
Degareliks	361 750	1,9%
Goserelina	5 973 940	31,6%
Leuprorelina	6 647 733	35,1%
Tryptorelina	5 942 032	31,4%

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

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

Tabela 29. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki planowej).

Substancja czynna	Waga: udział terapii (badanie TITAN)	Koszt z PPP (zł/pacj.)	
		Dzienny	Roczny
Degareliks	■	■	■
Goserelina	■	■	■
Leuprorelina	■	■	■
Tryptorelina	■	■	■
Średni ważony koszt ADT		■	2 588,89 zł

Roczny koszt terapii ADT z perspektywy płatnika publicznego wynosi 2 588,89 zł w przeliczeniu na chorego.

Analogicznie jak w kalkulacji kosztów apalutamidu (por. Rozdział 4.11.1.1), w obliczeniu rocznego kosztu ADT uwzględniono intensywność dawki zaczerpniętą z nieopublikowanych wyników badania *TITAN* (analiza końcowa danych z poziomu pacjentów). W analizie przyjęto, że RDI dla terapii ADT w ramieniu APA+ADT jest równa intensywności dawki apalutamidu w badaniu *TITAN*, tj. wynosi [REDACTED] natomiast RDI terapii ADT stosowanej bez połączenia z apalutamidem odpowiada intensywności dawki w ramieniu placebo ([REDACTED]). Ze względu na brak innych danych założono 100% intensywność dawkowania ADT w stadium hormonooporności (Tabela 30).

Tabela 30. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki rzeczywistej).

Koszt	RDI	Roczne koszty po uwzględnieniu RDI [zł/pacj.] (PPP)
Średni roczny koszt terapii ADT stosowanej w skojarzeniu z APA (mHSPC)	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni roczny koszt terapii ADT stosowanej bez skojarzenia z APA (mHSPC)	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni roczny koszt terapii ADT stosowanej po progresji (mCRPC)	100%	2 588,89 zł

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

#### 4.11.2 Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia mHSPC

Na koszty monitorowania i diagnostyki w trakcie leczenia apalutamidem składają się wizyty monitorujące w programie lekowym oraz ryczałt za diagnostykę w programie. Koszty wizyt ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu naliczono w modelu oddzielnie, przy kalkulacji kosztów związanych z wydaniem leku, zakładając rozliczenie jednej wizyty co trzy miesiące (zob. Rozdział 4.11.1.1). Zgodnie z projektem opisu wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (*Program Erleada 2020*), monitorowanie leczenia apalutamidem będzie wymagać wykonania badań diagnostycznych z częstotliwością co 3 miesiące. W związku z powyższym zasadne jest założenie, że wydanie/przepisanie leku i skierowanie na badania diagnostyczne mogą być rozliczone w ramach tego samego świadczenia ambulatoryjnego. Z tego powodu w ramach kosztu monitorowania nie było konieczne doliczanie dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

Zakres badań diagnostycznych wykonywanych w ramach wnioskowanego programu lekowego (*Program Erleada 2020*) jest zbliżony do diagnostyki podczas leczenia abirateronem i enzalutamidem w istniejącym programie B.56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (MZ

18/02/2021). W związku z tym, kwotę rocznego ryczału za diagnostykę we wnioskowanym programie leczenia apalutamidem przyjęto na poziomie obowiązującego ryczału w programie B.56, tj. 2 758,08 zł (zob. Tabela 31).

Tabela 31. Wycena świadczenia ryczału za diagnostykę w programie B.56.

Świadczenie	Kod świadczenia	Koszt	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	5.08.08.0000063	2 758,08 zł	Zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL

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

Koszty diagnostyki i monitorowania w okresie stosowania wyłącznie leczenia standardowego (ADT) zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dla abirateronu stosowanego przed chemioterapią, ocenianej przez AOTMiT w ramach zlecenia 108/2015 (*AE Zytiga 2015*). W niniejszej analizie przyjęto, że zakres monitorowania i diagnostyki w fazie mHSPC będzie zbliżony do monitorowania w okresie przed progresją u pacjentów stosujących prednizon przed chemioterapią mCRPC. Koszt miesięczny monitorowania oszacowano na 82,30 zł (*AE Zytiga 2015*). Jako że koszt ten odzwierciedlał stan na 2015 roku, dokonano aktualizacji kosztu na 2019 r. z uwzględnieniem skumulowanego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” za lata 2016-2020, wynoszącego 110,7% (dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny). Ostatecznie, roczny koszt monitorowania w okresie stosowania ADT w stanie mHSPC oszacowano na  $12 \times 82,30 \text{ zł} \times 1,107 = 1\,093,74 \text{ zł}$ . Przyjęto, że koszt ten będzie stały w czasie.

### 4.11.3 Koszty zdarzeń niepożądanych

Tabela 32 przedstawia zestawienie kosztów jednostkowych zdarzeń niepożądanych, wraz ze źródłami obliczeń. Częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (TEAEs) przedstawiono w Rozdziale 4.8.1.5.

Tabela 32. Koszty jednego epizodu zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt	Źródło
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS

Zdarzenie niepożądane	Koszt	Źródło
Niedokrwistość	2 367,56 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r.: S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł) ważona liczbą hospitalizacji. Wartość dla 2016 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”
Ból pleców	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Ból kości	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Biegunka	3 397,57 zł	Ługowska 2012, wartość dla 2012 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”
Uderzenia gorąca i inne zaburzenia endokrynne	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Zmęczenie / astenia	0,00 zł	brak kosztu (na podst. Ługowska 2012)
Gorączka neutropeniczna	6 856,08 zł	Ługowska 2012, wartość dla 2012 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Nadciśnienie tętnicze	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Leukopenia	2 367,56 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r.: S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł) ważona liczbą hospitalizacji. Wartość dla 2016 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”
Neutropenia	6 856,08 zł	Ługowska 2012, wartość dla 2012 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”
Ból kończyny górnej lub dolnej	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Wysypka	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Zaburzenia oddychania	44,00 zł	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu z katalogu AOS
Małopłytkowość	2 367,56 zł	Przyjęto średnią wartość hospitalizacji w ramach grup JGP w 2016 r.: S05 (liczba hospitalizacji: 14 832; średnia wartość hospitalizacji: 4 767,08 zł) S06 liczba hospitalizacji: 23 943; średnia wartość hospitalizacji: 1 672,57 zł) S07 (liczba hospitalizacji: 17 197; średnia wartość hospitalizacji: 517,84 zł)

Zdarzenie niepożądane	Koszt	Źródło
		ważona liczbą hospitalizacji. Wartość dla 2016 r. zaktualizowano o skumulowany CPI w kategorii „Zdrowie”

Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadający na jednego leczonego, obliczono jako sumę iloczynów odsetków (Tabela 15) i kosztów jednostkowych (Tabela 32) poszczególnych zdarzeń. W analizie podstawowej, koszt ten oszacowano na 138,97 zł (APA+ADT) i 136,29 zł (ADT).

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

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

- Abirateron (produkt leczniczy Zytiga), stosowany w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem:
  - w pierwszej linii leczenia (przed stosowaniem chemioterapii) u pacjentów w stanie sprawności ECOG = 0
  - w drugiej linii leczenia (po zastosowaniu chemioterapii z udziałem docetakselu) u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1, którzy nie otrzymywali w pierwszej linii abirateronu i enzalutamidu
- Enzalutamid (produkt leczniczy Xtandi), stosowany w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem:
  - w pierwszej linii leczenia (przed stosowaniem chemioterapii) u pacjentów w stanie sprawności ECOG = 0
  - w drugiej linii leczenia (po zastosowaniu chemioterapii z udziałem docetakselu) u pacjentów w stanie sprawności ECOG 0-1, którzy nie otrzymywali w pierwszej linii abirateronu i enzalutamidu
- Dichlorek radu Ra-223 (produkt leczniczy Xofigo):
  - U pacjentów z progresją po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego (innych niż analogi LHRH [*Luteinizing Hormone–Releasing Hormone*]) z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w tym leczenie docetaksem ukończone co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia

dichlorkiem radu-223, z obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości i brakiem przerzutów do narządów trzewnych.

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

W modelu globalnym przedstawiono informację dotyczącą struktury leczenia mCRPC, oddzielnie dla porównywanych interwencji, w badaniu *TITAN*. Strukturę tę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Odsetek chorych na mCRPC otrzymujących kolejne linie leczenia – na podstawie badania *TITAN*.

Substancja czynna	APA+ADT	ADT
<b>1 linia leczenia</b>		
Abirateron + prednizon	■	■
Enzalutamid	■	■
Docetaksel + prednizon	■	■
Kabazytaksel + G-CSF + prednizon	■	■
Dichlorek radu-223	■	■
<b>2 linia leczenia</b>		
Abirateron + prednizon	■	■
Enzalutamid	■	■
Docetaksel + prednizon	■	■
Kabazytaksel+ G-CSF + prednizon	■	■
Dichlorek radu-223	■	■
<b>3 linia leczenia</b>		
Abirateron + prednizon	■	■
Enzalutamid	■	■
Docetaksel + prednizon	■	■
Kabazytaksel+ G-CSF + prednizon	■	■
Dichlorek radu-223	■	■

G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. *granulocyte colony stimulating factor*).

Ze względu na fakt, że stosowane w badaniu schematy leczenia mCRPC są – z wyjątkiem kabazytakselu – refundowane w warunkach polskich w rozważanym wskazaniu (mCRPC), a szczegółowe dane dotyczące struktury dalszego leczenia w podziale na linie leczenia w Polsce nie są dostępne, w analizie podstawowej wykorzystano strukturę dalszego leczenia z badania *TITAN*, pomijając koszty

nierefundowanego w Polsce kabazytakselu (co jest założeniem konserwatywnym ze względu na wyższy odsetek stosujących tę terapię w ramieniu komparatora).

Koszty jednostkowe poszczególnych schematów obliczono na podstawie danych DGL NFZ:

- odnalezionych danych przetargowych z 2021 r. – abirateron i enzalutamidu,
- komunikatu NFZ DGL o liczbie i wartości refundacji w 2019 roku (*DGL 28/06/2019*) – dichlorek radu Ra-223,
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2021 r. (*DGL 31/03/2021*) – docetaksel.

Założenia dotyczące dawkowania leków i koszty jednostkowe przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Zużycie i koszty terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia u chorych na mCRPC.

Substancja czynna	Dawkowanie leku	Koszt jednostkowy
Prednizon	Dziennie 2 tabl. × 10 mg	11,84 zł /20 tabl.
Abirateron	Dziennie 4 tabl. × 1 000 mg	6 690,00 zł /120 tabl.
Enzalutamid	Dziennie 4 tabl. × 160 mg	8 625,60 zł / 112 tabl.
Docetaksel	75 mg/m <sup>2</sup> , 1 raz na 3 tygodnie, przez 6 cykli	62,71 zł /fiolka 80 mg <sup>^</sup>
Dichlorek radu Ra 223	1 fiolka raz na 4 tygodnie w 6 wstrzyknięciach	5 418,08 zł /1 fiolka

<sup>^</sup> przy założeniu ceny za mg równej 0,7839 zł/mg zaczerpniętej z *DGL 31/03/2021* (cena z ostatniego miesiąca)

Poza kosztami leków, uwzględniono także koszty podania (wizyta ambulatoryjna w przypadku leków dostępnych, hospitalizacja w przypadku docetakselu oraz oddzielne świadczenie w celu podania Ra-223) oraz koszty diagnostyki (ryczałt diagnostyczny w przypadku leków stosowanych w programie lekowym i okresowa ocena skuteczności chemioterapii w przypadku docetakselu). Wyceny jednostkowe uwzględnionych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszty świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii mCRPC.

Świadczenie	Kod świadczenia	Koszt	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16 zł	Zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Przyjęcie pacjenta połączone z podaniem dichloru radu Ra-223	5.08.07.0000021	600,00 zł	Zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	389,92 zł	Zał. 1 do NFZ 28/2021/DGL
Diagnostyka w programie leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	5.08.08.0000063	2 758,08 zł	Zał. 1l do NFZ 162/2020/DGL

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



Świadczenie	Kod świadczenia	Koszt	Źródło
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,40 zł	Zał. 1j do NFZ 180/2019/DGL

Czas trwania leczenia w poszczególnych liniach terapii mCRPC zaczerpnięto z badań klinicznych zidentyfikowanych przez autorów modelu globalnego. Tabela 36 przedstawia czasy leczenia kolejnych linii z zastosowaniem leków podawanych do progresji choroby (abirateron, enzalutamid).

Tabela 36. Czas trwania aktywnego leczenia mCRPC.

Linia leczenia	Średni czas trwania (miesiące)	Źródło
1 linia	16,00	Średnia z badań COU-AA-302 i PREVAIL
2 linia	11,93	Średnia z 1. i 3. linii leczenia
3 linia	7,85	Średnia z badań COU-AA-301 i AFFIRM
Łączny maksymalny czas trwania leczenia mCRPC	35,78	suma

W przypadku leków o ustalonym czasie leczenia przyjęto długość leczenia zgodną z aktualną praktyką kliniczną (6 podań dichlorku radu-223, 10 cykli docetakselu).

W analizie podstawowej łączny czas leczenia mCRPC skalowano w ten sposób, by łączny czas leczenia był równy czasowi przebywania w stanie hormonooporności. W przypadku, gdy uzyskany w modelu średni czas przebywania pacjentów w stanie mCRPC jest krótszy od sumy maksymalnych czasów trwania dalszego leczenia, czas leczenia drugiej- i trzeciej linii jest odpowiednio skrócony, co gwarantuje, że łączny czas leczenia nie będzie przekraczać czasu przeżycia pacjentów w stanie mCRPC i w konsekwencji naliczane koszty dalszego leczenia nie będą przeszacowane dla żadnej z porównywanych w modelu interwencji.

#### 4.11.5 Koszty opieki terminalnej

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

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

Koszt opieki terminalnej naliczany jest w modelu jednorazowo, w cyklu, w którym następuje zgon pacjenta. Przyjęte założenia, wraz z kalkulacją średniego kosztu schyłku życia, przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Koszty opieki końca życia.

Świadczenie	Koszt świadczenia	Źródło	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczenia	Zużyte zasoby [świad. lub mg]	Łączny koszt świadczenia uwzględniający zużycie
<b>Aktywne leczenie paliatywne</b>					
Lek: cyklofosfamid	0,03 zł/mg	MZ 18/02/2021	10%	2 000	5,86 zł
<b>Świadczenia związane z opieką hospicyjną</b>					
Hospicjum stacjonarne	342,75 zł	NFZ 74/2018	10%	91	3 130,08 zł
Hospicjum domowe	56,19 zł	NFZ 74/2018	50%	91	2 565,64 zł
<b>Leki stosowane w leczeniu objawowym</b>					
Lek: ketoprofen	0,00 zł/mg	MZ 18/02/2021	40%	15 981	21,83 zł
Lek: morfina	0,03 zł/mg	MZ 18/02/2021	10%	5 479	15,62 zł
Leki: tramadol + paracetamol	0,01 zł/mg	MZ 18/02/2021	25%	3 425 + 29 679	10,50 zł
Lek: diklofenak	0,01 zł/mg	MZ 18/02/2021	10%	9 132	4,68 zł
Lek: oksykodon	0,07 zł/mg	MZ 18/02/2021	15%	9 132	94,71 zł
Lek: kwas zolendronowy	20,39 zł/mg	MZ 18/02/2021	30%	12	73,39 zł
Lek: pamidronian	4,22 zł/mg	MZ 18/02/2021	20%	270	227,65 zł
Lek: klodronian	0,01 zł/mg	MZ 18/02/2021	5%	48 000	18,06 zł
Lek: ondansetron	0,55 zł/mg	MZ 18/02/2021	25%	54	7,46 zł
<b>Łączny koszt opieki paliatywnej: 10 423,26 zł</b>					

Koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie wynosi 10 423,26 zł.

## 4.12 Walidacja modelu

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

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

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

#### 4.12.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Excel 2019);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

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

#### 4.12.2 Walidacja konwergencji

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

#### 4.12.3 Walidacja zewnętrzna

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

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

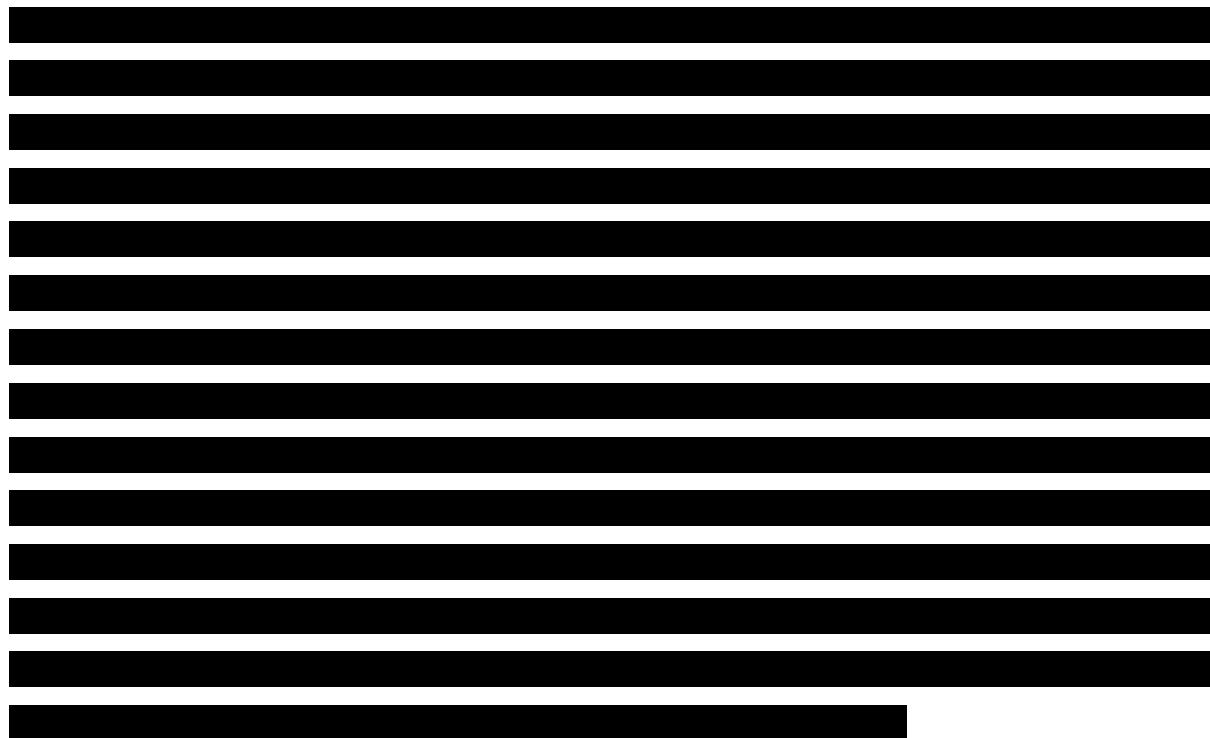


Tabela 38. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs inne badania długookresowe (ADT).

Punkt czasowy	ADT	
	Model ekonomiczny	[REDACTED]
36 mies.	74%	[REDACTED]
48 mies.	61%	[REDACTED]
60 mies.	49%	[REDACTED]
72 mies.	37%	[REDACTED]

Maksymalny okres obserwacji, dla którego było możliwe porównanie projekcji OS w modelu z danymi obserwowanymi (estymator Kaplana-Meiera), wynosił 6 lat. [REDACTED]

[REDACTED] Nie mniej jednak, analiza wizualna dopasowania krzywej Weibulla do danych z badania *TITAN* prowadzi do wniosku, iż jest to najlepiej dopasowany model, a obserwowane różnice mogą wynikać z innych czynników różniących grupy ADT w obu badaniach. Pewien wpływ ma również zastosowanie modeli zależnych, gdzie wynikowe krzywe OS dla obu ramion modelu są ze sobą skorelowane.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDACTED]

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

## 4.13 Zestawienie parametrów modelu

### 4.13.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Wiek początkowy	████	████████████████████
Masa ciała	████	████████████████████
Powierzchnia ciała	████	████████████████████
<b>Parametry kliniczne</b>		
Przeżycie wolne od progresji (rPFS): APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0002 Gamma: 1,4868	████████████████████ ████████████████████
Przeżycie wolne od progresji (rPFS): ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0005 Gamma: 1,4868	████████████████████ ████████████████████
Przeżycie całkowite (OS) : APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0003 Gamma: 1,7313	████████████████████ ████████████████████
Przeżycie całkowite (OS) : ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0006 Gamma: 1,7313	████████████████████ ████████████████████
Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (APA+ADT)	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 15)	badanie <i>TITAN</i>
Częstości zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 (ADT)	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 15)	████████████████████ ████████████████████
<b>Użyteczności</b>		
Użyteczność: mHSPC	████████	████████████████████ ████████████████████
Użyteczność: mCRPC	████████	████████████████████ ████████████████████

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Utrata użyteczności z powodu AEs st. 3-4		
<b>Zużycie zasobów i koszty jednostkowe</b>		
Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0253 Gamma: 0,7208	
Czas do zakończenia leczenia, ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0129 Gamma: 1,1647	
Roczny koszt apalutamidu (w dawce planowej)		W oparciu o dawkowanie określone w projekcie programu (zgodne z ChPL Erleada i badaniem TITAN) i cen jednostkowych (bez RSS – urzędowa, z RSS – efektywna) proponowanych przez wnioskodawcę
Intensywność dawki APA (RDI)		badanie TITAN
Roczny koszt podania apalutamidu	432,64 zł	Założenie 4 wizyt / rok; wycena wizyty: zał. 1k do NFZ 162/2020/DGL
Roczny koszt ADT stosowanej w skojarzeniu z APA (mHSPC)		Ceny jednostkowe leków: na podstawie MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: na podstawie badania TITAN
Roczny koszt ADT stosowanej bez skojarzenia z APA (mHSPC)		Ceny jednostkowe leków: na podstawie MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: na podstawie badania TITAN
Roczny koszt terapii ADT stosowanej po progresji (mCRPC)	2 588,89 zł	Ceny jednostkowe leków: na podstawie MZ 18/02/2021; Udziały leków: na podstawie badania TITAN RDI: założono 100%
Koszty epizodu zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 32)	Zob. Tabela 32
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia apalutamidem	2 758,08 zł	Zał. 11 do NFZ 162/2020/DGL
Roczny koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie mHSPC	1 093,74 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015, z aktualizacją o CPI za lata 2016-2020
Koszt dalszego aktywnego leczenia mCRPC	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 33, Tabela 34, Tabela 35, Tabela 36)	Zob. Rozdział 4.11.4
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
<b>Parametry globalne</b>		
Horyzont analizy	Dożywni (35 lat)	Zgodnie z AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5%	Zgodnie z AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania efektów	3,5%	Zgodnie z AOTMiT 2016

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 5.2.

### 4.13.2 Determisticzna analiza wrażliwości

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono:

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

Zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera Tabela 40.

Tabela 40. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Przeżycie całkowite (OS) – model parametryczny	Weibulla	Gamma Log-logistyczny	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych z TITAN
Przeżycie wolne od progresji (rPFS) – model parametryczny	Weibulla	Gompertza Gamma	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych z TITAN
Czas do zakończenia leczenia (TTTD) – model parametryczny	Weibulla	Wykładniczy Log-normalny	Alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych z TITAN
Czas do zakończenia leczenia (TTTD)	Średni	Mediana	Założenie własne
Czas do zakończenia leczenia (TTTD)	zgodnie z krzywą TTTD	na poziomie rPFS (leczenie do progresji)	Założenie własne
Średnia dawka apalutamidu	Rzeczywista (z uwzględnieniem RDI = █████)	Planowa (RDI = 100%)	Wariant skrajny zakładający brak konieczności modyfikacji dawki i przerw w leczeniu

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Udziały rynkowe poszczególnych leków z grupy ADT	z badania <i>TITAN</i>	z DGL	Uzasadnienie w Rozdziale 4.11.1.2
Koszty aktywnego leczenia mCRPC	Zob. Rozdział 4.11	-10% wzgl. kosztów podst. +10% wzgl. kosztów podst.	Założenie własne zmienności
Czas trwania dalszego leczenia (mCRPC)	W oparciu o dane z badań klinicznych	W oparciu o dane z rejestru	Alternatywne źródło
Użyteczność w stanie mHSPC	■	min. = 0,70	Na podstawie przeglądu systematycznego ( <i>Ito 2018</i> )
		max. = 0,87	Na podstawie przeglądu systematycznego ( <i>Dearden 2019</i> )
Użyteczność w stanie mCRPC	■	min. = 0,56	Na podstawie przeglądu systematycznego ( <i>Nilsson 2016</i> )
		max. = 0,85	Na podstawie przeglądu systematycznego ( <i>Loriot 2015</i> )
Roczna stopa dyskontowa	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% Bez dyskontowania kosztów i wyników	Zgodnie z <i>AOTMIT 2016</i>
Horyzont analizy	Dożywni (35 lat)	10 lat	Ze względu na niepewność ekstrapolacji długookresowej i maksymalnego przeżycia pacjentów z CRPC, zasadne było przetestowanie horyzontu pośredniego
		20 lat	

Wyniki deterministycznej AW przedstawiono w Rozdziale 6.1.

### 4.13.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Tabela 41 przedstawia zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

Tabela 41. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw parametrów modelu przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu
Masa ciała	■	Normalny	Średnia = 79,7; SE = 7,97
Powierzchnia ciała	■	Normalny	Średnia = 1,947; SE = 0,195
Intensywność dawki APA (RDI)	■	Beta	a = 4,57, b = 0,22
Intensywność dawki ADT (RDI)	■	Beta	a = 3,55, b = 0,13



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu
Przeżycie wolne od progresji (rPFS): APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0002 Gamma: 1,4868	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym
Przeżycie wolne od progresji (rPFS): ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0005 Gamma: 1,4868	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym
Przeżycie całkowite (OS) : APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0003 Gamma: 1,7313	Wielowymiarowy normalny	Macierze kowariancji przedstawione w załączonym modelu elektronicznym
Przeżycie całkowite (OS) : ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0006 Gamma: 1,7313	Wielowymiarowy normalny	Macierze kowariancji przedstawione w załączonym modelu elektronicznym
Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0253 Gamma: 0,7208	Wielowymiarowy normalny	Macierz kowariancji przedstawiona w załączonym modelu elektronicznym
Użyteczność: mHSPC	■	Beta	$\alpha=1\ 459, \beta=251,5$
Użyteczność: mCRPC	■	Beta	$\alpha=651,8, \beta=175,7$
Łączna utrata użyteczności z powodu AEs, APA+ADT (mHSPC)	■	Beta	$\alpha=97,43, \beta=3\ 693,8$
Łączna utrata użyteczności z powodu AEs, ADT (mHSPC)	■	Beta	$\alpha=98,1, \beta=4\ 965,6$
Łączna utrata użyteczności z powodu AEs, APA+ADT (mCRPC)	■	Beta	$\alpha=48,6, \beta=45,8$
Łączna utrata użyteczności z powodu AEs, ADT (mCRPC)	■	Beta	$\alpha=53,7, \beta=62,2$
Koszty AEs – APA+ADT	139 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=1,39$
Koszty AEs –ADT	136 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=1,36$
Koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia APA+ADT w stanie mHSPC	52,86 zł/cykl	Gamma	$\alpha=100, \beta=0,53$
Koszt wizyt i monitorowania podczas leczenia ADT w stanie mHSPC	20,96 zł/cykl	Gamma	$\alpha=100, \beta=0,21$
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Gamma	$\alpha=100, \beta=104,2$

Wyniki probabilistycznej AW przedstawiono w Rozdziale 6.2.

## 5 Wyniki analizy podstawowej

### 5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 42 zawiera zestawienie kosztów (dyskontowanych na poziomie 5%) przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym (w analizie podstawowej), w podziale na wyróżnione kategorie kosztów.

Tabela 42. Zestawienie kosztów terapii ADT i APA+ADT (analiza podstawowa).

Kategoria	APA+ADT [zł]	ADT [zł]	Różnica [zł] (APA+ADT vs ADT)
Koszty leczenia mHSPC, z RSS	██████	6 891	██████
w tym koszt produktu Erleada	██████	0	██████
Koszty leczenia mHSPC, bez RSS	██████	6 891	██████
w tym koszt produktu Erleada	██████	0	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	4 384	4 497	-113
Koszty monitorowania w stanie mHSPC	13 733	3 018	10 714
Koszty monitorowania w stanie mCRPC	5 370	6 245	-876
Koszty aktywnego leczenia mCRPC	79 082	102 129	-23 047
Koszty opieki terminalnej	7 113	8 109	-996
<b>Łączne koszty, z RSS</b>	<b>██████</b>	<b>130 889</b>	<b>██████</b>
<b>Łączne koszty, bez RSS</b>	<b>██████</b>	<b>130 889</b>	<b>██████</b>

Zestawienie średnich wyników zdrowotnych porównywanych interwencji, przypadających na jednego leczonego, zawiera Tabela 43.

Tabela 43. Zestawienie wyników terapii ADT oraz APA+ADT (analiza podstawowa).

Kategoria	APA+ADT	ADT	Różnica (APA+ADT vs ADT)
Lata życia skorygowane o jakość (QALY), wartości dyskontowane	5,36	3,53	1,84
Lata życia (LY), wartości dyskontowane	6,98	4,77	2,21
Lata życia w stanie wolnym od progresji (mHSPC), wartości dyskontowane	5,27	2,84	2,43
Lata życia w stanie po wystąpieniu progresji (mCRPC), wartości dyskontowane	1,71	1,92	-0,21

Dodanie apalutamidu do standardu leczenia mHSPC prowadzi do uzyskania 2,21 dodatkowych lat życia oraz 1,84 dodatkowych QALY (wartości dyskontowane, w przeliczeniu na jednego leczonego).

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym.

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto Erleada	Progowa cena brutto (CHB) Erleada
Płatnika publicznego (PPP)	■	■

Obliczona cena progowa (brutto) jest niższa o ■ od ceny efektywnej (RSS) przyjętej w analizie.

## 6 Wyniki analizy wrażliwości

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

### 6.1 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

Tabela 46 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt APA+ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA+ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Podstawowy	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-	██████
<b>Warianty analizy wrażliwości</b>										
OS – model gamma	██████	██████	88 055	4,50	2,91	██████	1,590	██████	+9,7%	██████
OS – model log-logistyczny	██████	██████	231 047	6,55	4,66	██████	1,893	██████	-6,0%	██████
rPFS – model Gompertza	██████	██████	163 422	5,24	3,49	██████	1,755	██████	-19,3%	██████
rPFS – model gamma	██████	██████	163 531	5,30	3,49	██████	1,808	██████	-14,0%	██████
TTTD – model wykładniczy	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,835	██████	+1,8%	██████
TTTD – model log-normalny	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,838	██████	-0,7%	██████
Czas leczenia na poziomie mediany TTTD (6,38 lat)	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,835	██████	+1,8%	██████
Czas leczenia na poziomie rPFS (leczenie do progresji)	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,832	██████	+4,3%	██████
Dawka APA/ADT – planowe	██████	██████	131 143	5,36	3,53	██████	1,837	██████	+4,9%	██████
Udziały rynkowe ADT – z DGL	██████	██████	129 838	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-0,1%	██████
Koszty leczenia mCRPC-10%	██████	██████	121 396	5,36	3,53	██████	1,837	██████	+0,5%	██████
Koszty leczenia mCRPC +10%	██████	██████	140 383	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-0,5%	██████
Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	██████	██████	132 031	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-0,1%	██████
Użyteczność w mHSPC – min.	██████	██████	130 889	4,56	3,09	██████	1,466	██████	+25,3%	██████
Użyteczność w mHSPC – max.	██████	██████	130 889	5,45	3,58	██████	1,878	██████	-2,2%	██████
Użyteczność w mCRPC – min.	██████	██████	130 889	4,97	3,09	██████	1,885	██████	-2,6%	██████

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Wariant	Koszt APA+ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA+ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Użyteczność w mCRPC – max.	■	■	130 889	5,47	3,65	■	1,824	■	+0,7%	■
Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)	■	■	151 911	6,40	3,96	■	2,435	■	-4,0%	■
Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)	■	■	130 889	4,98	3,35	■	1,628	■	+12,8%	■
Horyzont analizy – 10 lat	■	■	121 534	4,71	3,43	■	1,279	■	+24,8%	■
Horyzont analizy – 20 lat	■	■	130 867	5,34	3,53	■	1,812	■	+0,8%	■

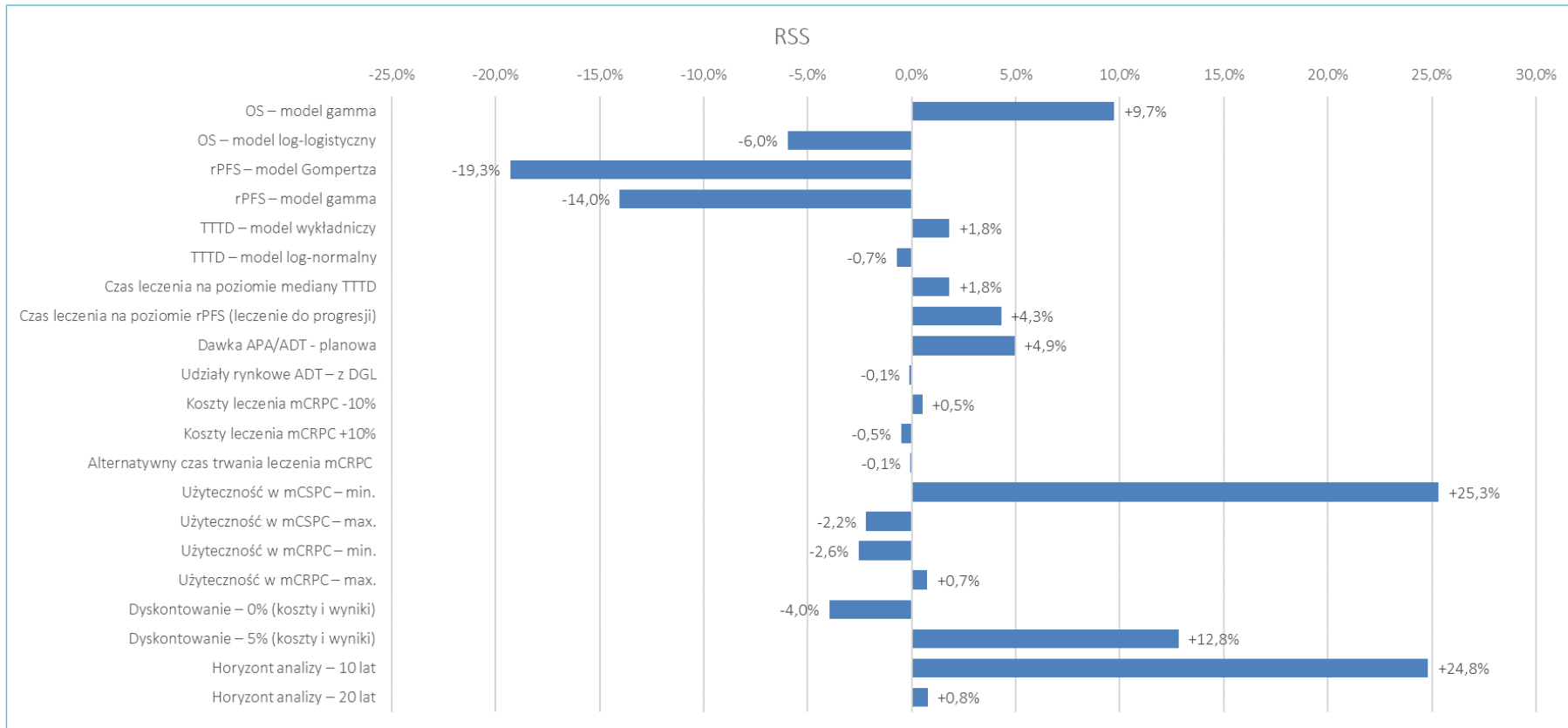
W każdym wariantcie AW dodanie apalutamidu do ADT pozostawało strategią bardziej kosztowną i bardziej skuteczną od komparatora, a koszt dodatkowego QALY przekraczał wartość ustawowego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości są najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące horyzontu czasowego, przyjętego modelu przeżycia całkowitego, wartości użyteczności w stanie mHSPC, modelu rPFS oraz czasu leczenia i dyskontowania.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Wykres 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS.



Wyniki AW w analogicznych wariantach bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) przedstawia Tabela 47.

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt APA+ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA+ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Podstawowy	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-	██████
<b>Warianty analizy wrażliwości</b>										
OS – model gamma	██████	██████	88 055	4,50	2,91	██████	1,590	██████	+9,6%	██████
OS – model log-logistyczny	██████	██████	231 047	6,55	4,66	██████	1,893	██████	-4,4%	██████
rPFS – model Gompertza	██████	██████	163 422	5,24	3,49	██████	1,755	██████	-26,7%	██████
rPFS – model gamma	██████	██████	163 531	5,30	3,49	██████	1,808	██████	-16,5%	██████
TTTD – model wykładniczy	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,835	██████	+1,8%	██████
TTTD – model log-normalny	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,838	██████	-0,7%	██████
Czas leczenia na poziomie mediany TTTD (6,38 lat)	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,835	██████	+1,8%	██████
Czas leczenia na poziomie rPFS (leczenie do progresji)	██████	██████	130 889	5,36	3,53	██████	1,832	██████	+4,2%	██████
Dawka APA/ADT – planowe	██████	██████	131 143	5,36	3,53	██████	1,837	██████	+4,9%	██████
Udziały rynkowe ADT – z DGL	██████	██████	129 838	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-0,1%	██████
Koszty leczenia mCRPC-10%	██████	██████	121 396	5,36	3,53	██████	1,837	██████	+0,2%	██████
Koszty leczenia mCRPC +10%	██████	██████	140 383	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-0,2%	██████
Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	██████	██████	132 031	5,36	3,53	██████	1,837	██████	-0,0%	██████
Użyteczność w mHSPC – min.	██████	██████	130 889	4,56	3,09	██████	1,466	██████	+25,3%	██████
Użyteczność w mHSPC – max.	██████	██████	130 889	5,45	3,58	██████	1,878	██████	-2,2%	██████
Użyteczność w mCRPC – min.	██████	██████	130 889	4,97	3,09	██████	1,885	██████	-2,6%	██████

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej



Wariant	Koszt APA+ADT	w tym koszt Erleada	Koszt ADT	QALY APA+ADT	QALY ADT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	Zmiana ICUR	Progowa CZN Erleada
Użyteczność w mCRPC – max.	██████	██████	130 889	5,47	3,65	██████	1,824	██████	+0,7%	██████
Dyskontowanie – 0% (koszty i wyniki)	██████	██████	151 911	6,40	3,96	██████	2,435	██████	-5,6%	██████
Dyskontowanie – 5% (koszty i wyniki)	██████	██████	130 889	4,98	3,35	██████	1,628	██████	+12,8%	██████
Horyzont analizy – 10 lat	██████	██████	121 534	4,71	3,43	██████	1,279	██████	+29,9%	██████
Horyzont analizy – 20 lat	██████	██████	130 867	5,34	3,53	██████	1,812	██████	+1,0%	██████

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

Erleada® (apalutamid)

w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego  
wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

## 6.2 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

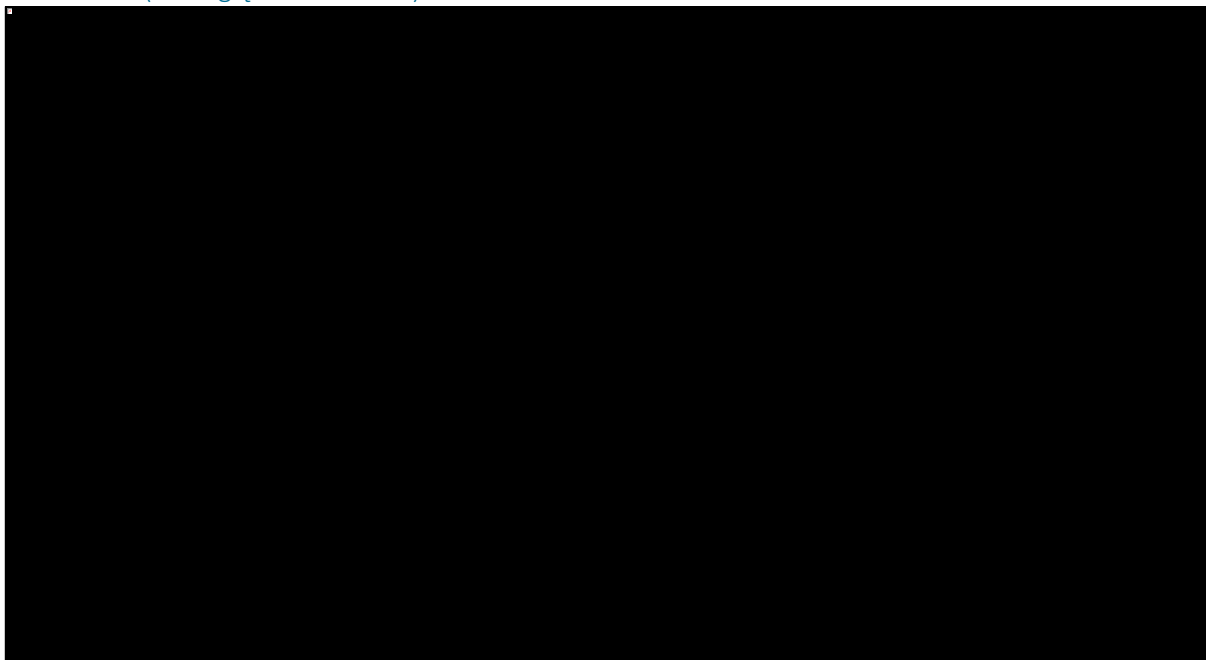
Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności dla 1 000 prób PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: APA+ADT vs ADT.

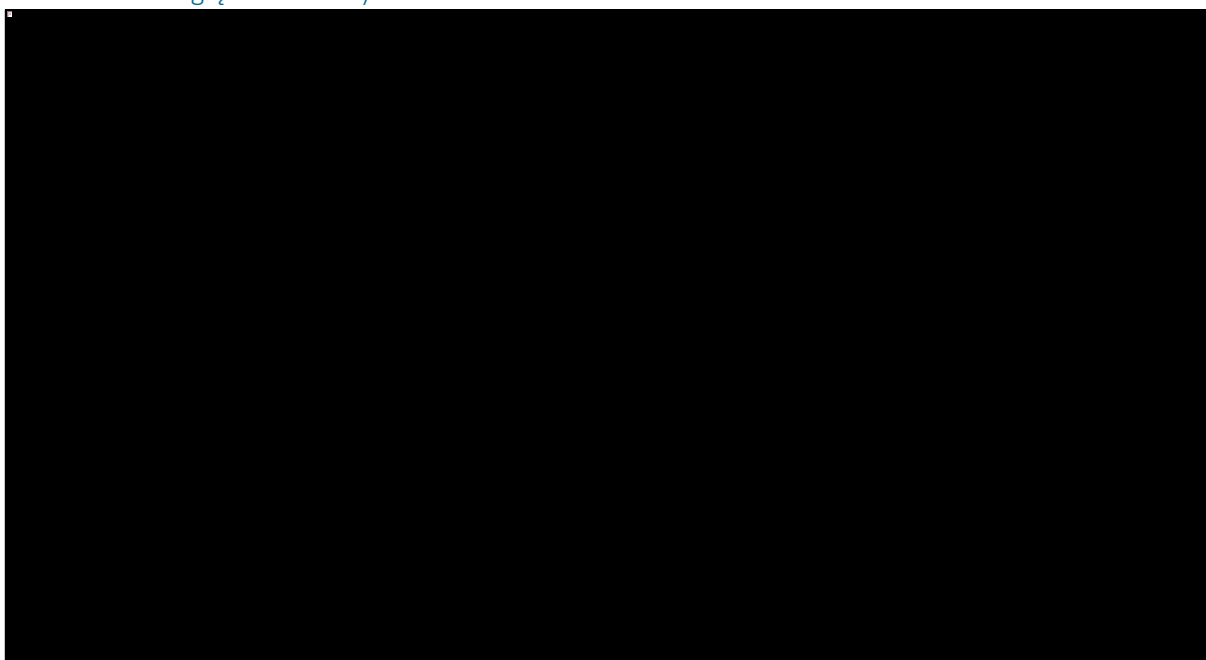
Wariant analizy	Wynik	średnia	SD
Z uwzględnieniem RSS	Koszt: APA+ADT [zł]	██████	██████
	Koszt: ADT [zł]	129 865	28 775
	Różnica kosztów (APA+ADT vs ADT) [zł]	██████	██████
	Efekt: APA+ADT [QALY]	5,382	0,590
	Efekt: ADT [QALY]	3,522	0,315
	Różnica efektów (APA+ADT vs ADT) [zł]	1,859	0,663
	ICUR [zł/QALY]	██████	
Bez uwzględnienia RSS	Koszt: APA+ADT [zł]	██████	██████
	Koszt: ADT [zł]	131 432	29 099
	Różnica kosztów (APA+ADT vs ADT) [zł]	██████	██████
	Efekt: APA+ADT [QALY]	5,404	0,596
	Efekt: ADT [QALY]	3,533	0,319
	Różnica efektów (APA+ADT vs ADT) [zł]	1,871	0,671
	ICUR [zł/QALY]	██████	

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresów rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia całkowite koszty i wyniki zdrowotne w porównywanych ramionach leczenia (APA+ADT i ADT), uzyskane w pojedynczych próbach symulacji Monte Carlo (Wykres 16 i Wykres 17).

Wykres 16. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (z uwzględnieniem RSS).

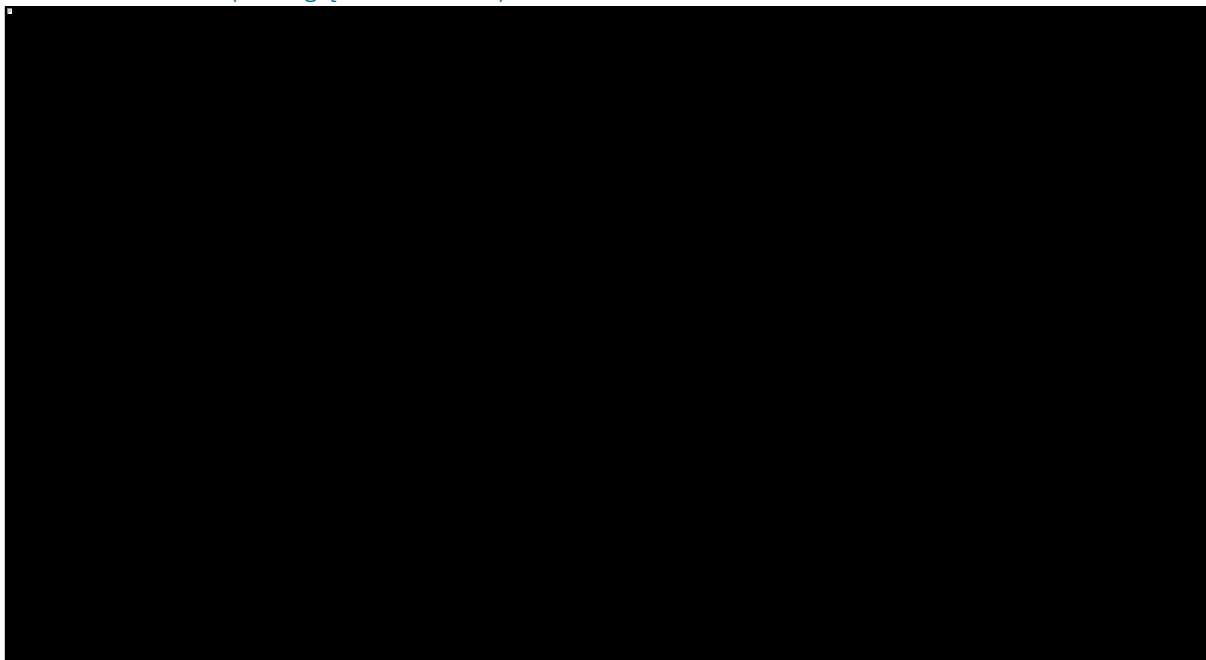


Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (bez uwzględnienia RSS).

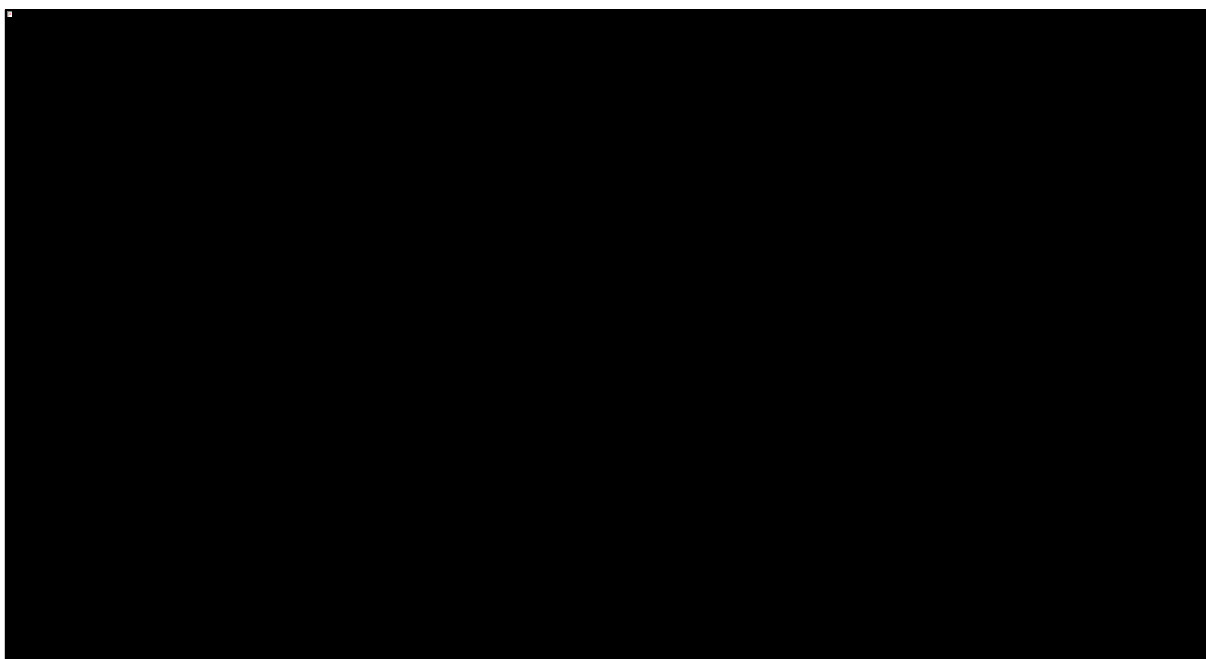


Na kolejnych wykresach rozrzutu (*scatterplot*) zaprezentowano zestawienie wyników inkrementalnych dla porównywanych strategii (APA+ADT vs ADT).

Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (z uwzględnieniem RSS).



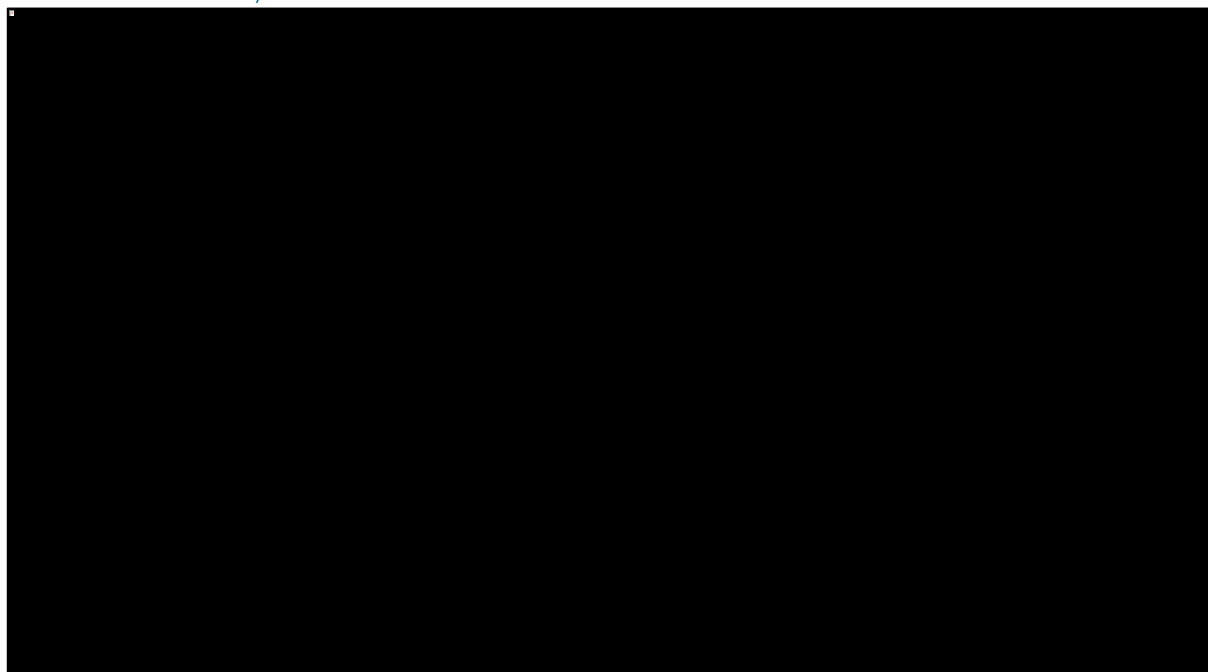
Wykres 19. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (bez uwzględnienia RSS).



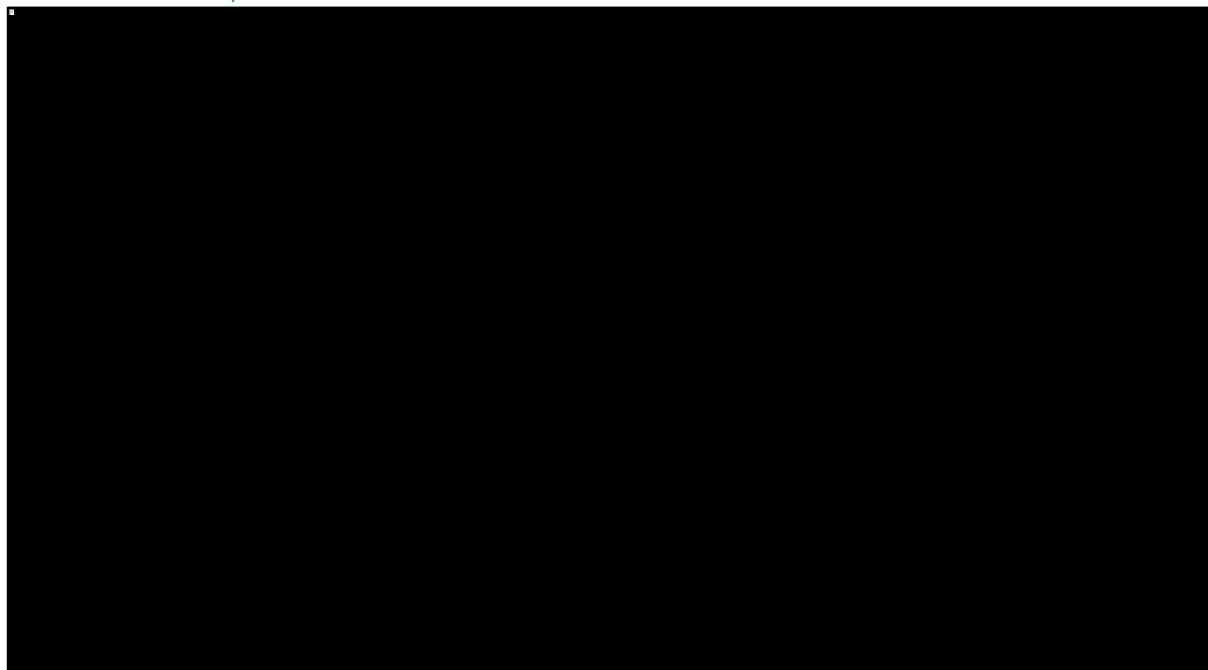
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono ponadto w postaci krzywych akceptowalności kosztów-efektywności (Wykres 20, Wykres 21), wyrażającej prawdopodobieństwo

kosztowej efektywności dodania apalutamidu do ADT jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (bez uwzględnienia RSS).



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (155 514 zł/QALY), zastosowanie produktu leczniczego Erleada w połączeniu z ADT jest efektywne kosztowo względem wyłącznie ADT z prawdopodobieństwem [REDACTED]

## 7 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

[REDACTED]

- Wykorzystane dane dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu *TITAN* pochodzą z okresu obserwacji 44,0 mies. (mediana), przy czym ekstrapolacja wyników prowadzona jest w ponad 30-letnim horyzoncie czasowym (dożywotnim). Należy mieć na uwadze, że wnioskowanie w tak długim okresie na podstawie wyników nawet z wydłużonego do kilku lat okresu obserwacji nadal obarczone jest niepewnością – w analizie wrażliwości zmiana wyniku końcowego nie była znacząca, ale mogło to być spowodowane m.in. także przyjęciem założenia o zastosowaniu modeli zależnych (spełnione kryterium proporcjonalności hazardów).
- W ramieniu komparatora (ADT), ocenę przeżycia przeprowadzono w wariancie, w którym wykluczono pacjentów przechodzących na leczenie apalutamidem po zniesieniu zaślepienia
- Przyjęta w modelu struktura leczenia systemowego w stadium oporności na kastrację (mCRPC) została zaczerpnięta z badania klinicznego *TITAN*. Biorąc pod uwagę ograniczenia istniejącego programu leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego w Polsce (B.56), np. brak możliwości zastosowania abirateronu i enzalutamidu w dwóch kolejnych liniach leczenia, rozkład dalszego leczenia w warunkach polskich może nieco odbiegać od badania *TITAN*. Należy jednak zauważyć, że wszystkie (poza kabazytakselem) terapie uwzględnione w badaniu *TITAN* są

refundowane w Polsce, a koszty kabazytakselu pominięto w analizie, co jest podejściem konserwatywnym.

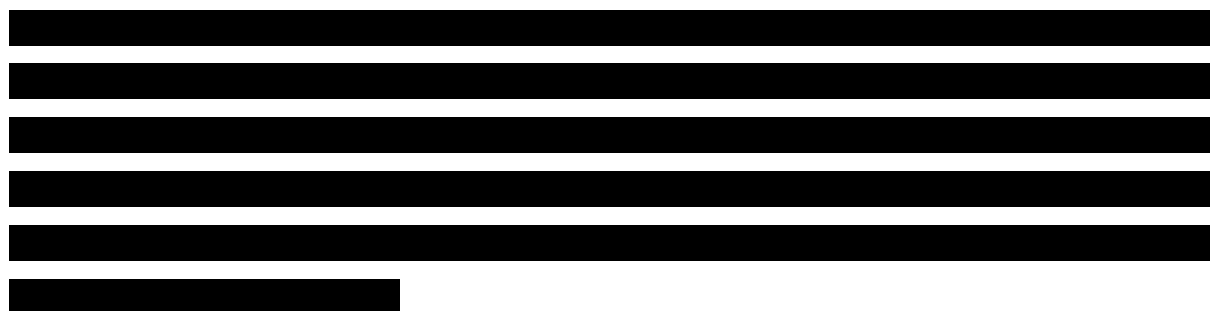
## 8 Dyskusja

Przeprowadzona analiza miała na celu ocenę efektywności kosztów dodania produktu leczniczego Erleada (apalutamid) do terapii deprivacji androgenów w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego [REDACTED]. Analizę ekonomiczną wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021). Przestrzeganie rzeczonych wytycznych i zaleceń zagwarantowało osiągnięcie odpowiedniej jakości analizy.

Uwzględniając zarejestrowane wskazanie zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, kryteria włączenia do badania rejestracyjnego (TITAN) oraz rekomendacje towarzystw naukowych, populację docelową dla ocenianej interwencji stanowią dorośli mężczyźni z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, z przerzutami odległymi w postaci minimum jednego przerzutu do kości [REDACTED]

W wykorzystanym modelu ekonomicznym posłużono się modelem podzielonego przeżycia (PSM), techniką standardowo stosowaną w analizach farmakoekonomicznych w zaawansowanych nowotworach. W modelu wyróżniono trzy wzajemnie wykluczające się stany zdrowotne: rPFS (mHSPC), obejmujący pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego ze stwierdzonymi przerzutami

odległymi, tj. bez stwierdzonej progresji radiologicznej choroby; PPS (mCRPC): stan obejmujący pacjentów po wystąpieniu progresji choroby, równoznacznej z przejściem w stan oporności na kastrację; oraz zgon. Odsetki modelowanej kohorty przebywające w każdym ze stanów zdrowotnych w danym punkcie czasu są obliczane na podstawie różnicy między krzywymi przeżycia rPFS i OS. Wartość krzywej rPFS w danym punkcie czasowym określa odsetek chorych w stanie mHSPC, natomiast różnica między wartościami funkcji przeżycia OS i rPFS wyznacza proporcję pacjentów w stanie mCRPC. Do wyznaczenia czasu leczenia apalutamidem, w modelu wykorzystano ponadto krzywe czasu do zakończenia leczenia (TTTD) z badania *TITAN*.



W ramach przeglądu systematycznego publikowanych badań ekonomicznych odnaleziono jedną analizę użyteczności kosztów (*Sung 2020*), przeprowadzoną w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika w Stanach Zjednoczonych. Populację docelową stanowili chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię. Ocenianymi interwencjami były apalutamid, enzalutamid, octan abirateronu i docetaksel (wszystkie w skojarzeniu z ADT) oraz ADT. Model przedstawiony w analizie miał strukturę modelu Markowa na podstawie odnalezionych publikacji (nie przedstawiono spisu literatury oraz nie wyszczególniono żadnych tytułów badań RCT). Autorzy zaczerpnęli ceny produktów leczniczych zostały z katalogu *Veterans Affairs Pharmaceutical Catalog 2020*. Nie przedstawiono kosztów inkrementalnych dla skojarzenia APA+ADT i ADT, gdyż strategia APA+ADT została zdominowana przez skojarzenie octan abirateronu + ADT. Na podstawie podanych w analizie kosztów i wyników dla poszczególnych interwencji można wnioskować, że dodanie APA do ADT nie jest kosztowo-efektywne w warunkach amerykańskich (ICUR = 350 tys. \$/QALY przy progu opłacalności na poziomie 100 tys. \$).

W ramach przeglądu zagranicznych agencji HTA odnaleziono dwie analizy ekonomiczne dotyczące terapii apalutamidem, oceniane przez CADTH (Kanada) oraz HAS (Francja). Według dokumentów analizy ekonomicznej stosowania terapii APA+ADT u chorych z mHSPC w warunkach kanadyjskich, podstawowy



ICER wyniósł 103 998 \$/QALY, natomiast w analizie francuskiej koszt uzyskania QALY wyniósł 118 309 €/QALY.

## 9 Wnioski końcowe

Zastosowanie apalutamidu w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT) jest bardziej kosztowną i skuteczniejszą opcją leczenia w porównaniu z ADT – aktualnym standardem leczenia dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) [REDACTED]. Zastosowanie apalutamidu jako terapii dodanej do leczenia standardowego (ADT) generuje ponad 2 dodatkowe lata życia u chorych z mHSPC, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Uwzględniając jakość życia tych chorych, generowany efekt to ponad 1,8 dodatkowych QALY na jednego pacjenta. Obserwowany znaczący zysk kliniczny wiąże się z długotrwałym stosowaniem apalutamidu, który z jednej strony generuje istotny koszt dla systemu ochrony zdrowia, lecz jednocześnie jest terapią bezpieczną, w trakcie której wymagające leczenia zdarzenia niepożądane w wysokim stopniu nasilenia występują rzadko.

## 10 Załączniki

### 10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## 10.2 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

- Aragon-Ching JB, Dreicer R. Treatment in hormone-sensitive metastatic prostate cancer: factors to consider when personalizing therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(6):483-490
- Hall ME, Huelster HL, Luckenbaugh AN, Laviana AA, Keegan KA, Klaassen Z, Moses KA, Wallis CJD. Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Current Perspective on the Evolving Therapeutic Landscape. *Onco Targets Ther* 2020; 13:3571-3581
- Kinsey EN, Zhang T, Armstrong AJ. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Review of the Current Treatment Landscape. *Cancer J* 2020; 26(1):64-75
- Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther* 2020; 8(2):209-230
- Pyrgidis N, Vakalopoulos I, Sountoulides P. Endocrine consequences of treatment with the new androgen receptor axis-targeted agents for advanced prostate cancer. *Hormones (Athens)* 2020
- Roviello G, Petrioli R, Villari D, D'Angelo A. Treating De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer With Visceral Metastases: An Evolving Issue. *Clin Genitourin Cancer* 2020
- Morgan SC, Morton GC, Berlin A, Cheung P, Chung P, Ménard C, Pickles T, Souhami L, Warde PR, Lukka HR. Current topics in radiotherapy for genitourinary cancers: Consensus statements of the Genitourinary Radiation Oncologists of Canada. *Can Urol Assoc J* 2020; 14(11)
- Seymour Z, Hamstra D. Quality of life is not compromised with intensification of androgen therapy in recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol* 2018; 19(10):1275-1276
- Sigurdson SS, Vera-Badillo FE, Moraes FYD. Discussion of Treatment Options for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer Patients. *Front Oncol* 2020; 10
- So A, Chi K, Danielson B, Fleshner N, Kapoor A, Niazi T, Pouliot F, Rendon R, Shayegan B, Sridhar S, Vigneault E, Saad F. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on Metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2020; 14(2)
- Wang L, Paller C, Hong H, Alexander C, Brawley O. COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF SYSTEMATIC THERAPIES FOR METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER: A PARAMETRIC SURVIVAL
- brak poszukiwanych wyników; autorzy omówili ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w terapii mCSPC na podstawie wyników badań RCT, w szczególności skupili się na analizie wyników głównych punktów końcowych, ocenianych w tych badaniach; nie przedstawiono żadnych danych, dotyczących analizy ekonomicznej
- brak poszukiwanych wyników; autorzy w ramach przeglądu systematycznego skupiają się głównie na porównaniu efektywności i bezpieczeństwa leków; odnaleziono ceny porównywanych produktów (dziennie i miesięczne), w tym apalutamidu, jednak brak wyników analizy ekonomicznej
- brak poszukiwanych wyników; autorzy przedstawili ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w terapii mCSPC; w ramach oceny kosztów przedstawiono QALY obliczone dla docetakselu i abirateronu, brak wyniku dla apalutamidu (w momencie wydania artykułu nie był zatwierdzony przez FDA)
- brak poszukiwanych wyników; autorzy przedstawili ocenę efektywności produktów leczniczych stosowanych obecnie w terapii mHSPC; nie przedstawiono żadnych danych, dotyczących analizy ekonomicznej
- brak poszukiwanych wyników; autorzy w ramach przeglądu systematycznego oceniali wpływ terapii wpływających na receptory androgenowe w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego; nie przedstawiono danych, dotyczących analizy ekonomicznej
- brak poszukiwanych wyników; przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w terapii mCSPC na podstawie wyników badań RCT, w szczególności skupili się na analizie wyników głównych punktów końcowych, ocenianych w tych badaniach; nie przedstawiono żadnych danych, dotyczących analizy ekonomicznej
- brak poszukiwanych wyników; w publikacji przedstawiono podsumowanie ze spotkania GUROC (*Genitourinary Radiation Oncologists of Canada*), na którym poddano ocenie poszczególne terapie stosowane m.in. w leczeniu mHSPC; w ramach dyskusji przedstawiono jedynie wyniki oceny efektywności klinicznej, nie podano danych dotyczących analizy ekonomicznej omawianych produktów leczniczych
- brak poszukiwanych wyników; autorzy omówili wpływ poszczególnych produktów leczniczych na skuteczność kliniczną oraz jakość życia pacjentów w leczeniu nawrotowego raka gruczołu krokowego; Brak poszukiwanych wyników dla apalutamidu w leczeniu mCSPC
- brak poszukiwanych wyników; przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych stosowanych w terapii mHSPC, jednak brak wyników analizy ekonomicznej
- brak poszukiwanych wyników; w podsumowaniu spotkania CAU-CUOG (Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group) poddano ocenie poszczególne terapie stosowane m.in. w leczeniu mHSPC i mCNPC; w ramach dyskusji przedstawiono wyniki oceny efektywności klinicznej, brak danych dotyczących analizy ekonomicznej omawianych produktów leczniczych
- brak poszukiwanych wyników; autorzy abstraktu przeprowadzili ocenę efektywności apalutamidu w porównaniu z enzalutamidem, abirateronem i docetakselem, w leczeniu mCSPC, brak wyników dotyczących oceny ekonomicznej

NETWORK META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Value Health* 2020; 23:S3

Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander C, Brawley OW. Comparative effectiveness of systemic treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A parametric survival network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2020; 38(15)

brak poszukiwanych wyników; autorzy abstraktu przeprowadzili ocenę efektywności apalutamidu w porównaniu z enzalutamidem, abirateronem i docetakselem, w leczeniu mCSPC, brak wyników dotyczących oceny ekonomicznej

### 10.3 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań ekonomicznych na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

Carles J, Pichler A, Korunkova H, Tomova A, Ghosn M, El Karak F, Makdassi J, Koroleva I, Barnes G, Bury D, Özatilgan A, Hitier S, Katolicka J. An observational, multicentre study of cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (CAPRISTANA). *BJU Int* 2019; 123(3):456-464

Fizazi K, Ulys A, Sengeløv L, Moe M, Ladoire S, Thierry-Vuillemin A, Flechon A, Guida A, Bellmunt J, Climent MA, Chowdhury S, Dumez H, Matouskova M, Penel N, Liutkauskienė S, Stachurski L, Sternberg CN, Baton F, Germann N, Daugaard G. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of maintenance therapy with tasquinimod in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer responsive to or stabilized during first-line docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28(11):2741-2746

Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, Coenen JLLM, van Moorselaar RJA, van den Berg P, Geenen MM, Mehra N, Hendriks MP, Lampe MI, van de Luijngaarden ACM, Peters FPJ, Roeleveld TA, Smilde TJ, de Wit R, van Oort IM, Gerritsen WR, Uyl-de Groot CA. Health-related Quality of Life and Pain in a Real-world Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results From the PRO-CAPRI Study in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18(3):e233-e253

brak poszukiwanych punktów końcowych; autorzy przedstawili ocenę efektywności leczenia kabazitakselem pacjentów z mCRPC, ocenę jakości życia prowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D i EQ-5D (VAS [*Visual Analogue Scale*]), jednak wyniki przedstawiono jedynie dla EQ-5D VAS

brak poszukiwanych punktów końcowych; autorzy przedstawili ocenę efektywności leczenia tasquinimodem pacjentów z mCRPC, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu docetakselem; ocenę jakości życia prowadzono z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D i EQ-5D (VAS), jednak wyniki przedstawiono jedynie dla EQ-5D VAS

brak poszukiwanych punktów końcowych; przedstawiono ocenę jakości życia pacjentów z badania PRO-CAPRI (chorzy z mCRPC); autorzy zaprezentowali wynik oceny wyjściowej z użyciem kwestionariusza EQ-5D, nie odnaleziono jednak wyniku oceny po podaniu interwencji

## Piśmiennictwo

- AE Zytiga 2015** HealthQuest. Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2015. Dostęp online: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/108/AW/108\\_AW\\_4351\\_36\\_Zytiga\\_\[octan\\_abirateronu\]\\_rak\\_gruczolu\\_krokowego\\_AE\\_2015.10.08.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/108/AW/108_AW_4351_36_Zytiga_[octan_abirateronu]_rak_gruczolu_krokowego_AE_2015.10.08.pdf)
- Agarwal 2019** Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Cella D, Basch E, Miladinovic B, Dearden L, Deprince K, Naini V, Lopez-Gitlitz A, Chi KN. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(11):1518-1530
- Agarwal 2020** Agarwal N, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *JCO*. 2020;38(6\_suppl):82-82. doi:10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.82
- AKL Erleada 2021** ██████████ Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej ██████████. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APCCC 2020** Chiong E, Murphy DG, Akaza H, Buchan NC, Chung BH, Kanesvaran R, Khochikar M, Letran J, Lojanapiwat B, Ng CF, Ong T, Pu Y-S, Saad M, Schubach K, Turkeri L, Umbas R, Vu LC, Williams S, Y D, ANZUP Cancer Trials Group, Davis ID. Management of patients with advanced prostate cancer in the Asia Pacific region: 'realworld' consideration of results from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *BJU Int*. 2019 Jan;123(1):22-34.
- APD Erleada 2021** ██████████ Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej ██████████. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2020.
- ASCO GU 2020** Doniesienie konferencyjne ASCO GU 2020, dostępne pod adresem: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2020/asco-gu-2020-prostate-cancer/119136-asco-gu-2020-metastasis-directed-therapy-are-we-changing-outcomes-that-matter.html>  
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Bahl 2015** Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, De Bono JS. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015; 116(6):880-887
- CADTH 2020** CADTH Drug Reimbursement Review. Pharmacoeconomic Report for apalutamide (Erleada) for the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. Data publikacji: 22 kwietnia 2020 r.
- CCAFU 2018** Rozet F, Hennequin C, Mongiat-Artus P, Beuzeboc P, Beauval JB, Cormier L, Fromont-Hankard G, Ouzzane A, Ploussard G, Renard-Penna R, Méjean A. Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate: cancer de prostate métastatique hormono-naïf — actualisation 2017. *Prog Urol* (2018)

Dostępne pod adresem: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-17>

Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.

- Chi 2018** Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, Ye Z, Keam B, Damião R, Li T, McQuarrie K, Jia B, De Torre P, Martin J, Todd MB, Fizazi K. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(2):194-206
- Chi 2019 (TITAN)** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24. doi:10.1056/NEJMoa1903307
- ChPL Erleada 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Erleada, uaktualnienie decyzją z dnia 18 lutego 2020 r., dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>  
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- CSR TITAN 2019** Chi KN et al. Interim Clinical Study Report. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormonesensitive Prostate Cancer (mHSPC). Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN). Data publikacji: 10 kwietnia 2019 r.
- CUA-CUOG 2020** So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar S, Vigneault E, Saad F. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2020;14(2):17-23.
- de Bono 2010** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet.* 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X
- de Bono 2011** de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618
- Dearden 2019** Dearden L, Shalet N, Artenie C, Mills A, Jackson C, Grant L, Gater A. Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2019; 28(1):e12949
- Devlin 2017** Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung D, Naidoo S, Beer TM, Tombal B, Loriot Y, Ivanescu C, Parli T, Balk M, Holmstrom S. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1):130
- DGL 28/06/2019** Komunikat DGL dotyczący informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN za miesiąc marzec 2019 r. Dostępny pod adresem: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html>
- DGL 31/03/2021** Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2021 r. opublikowany w związku z § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, oraz § 28 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 180/2019/DGL w

sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Dostępny pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7955.html>

- Diels 2015** Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Qual Life Res* 2015; 24(3):591-598
- EAU 2020** European Association of Urology. Dostępne pod adresem: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#1>  
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- ESMO 2017** European Society of Medical Oncology. eUpdate – Cancer of the prostate Treatment Recommendations. Dostępne pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer/eupdate-cancer-of-the-prostate-treatment-recommendations2>  
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Fizazi 2020** Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, Sternberg CN, de Bono J, Castellano D, Tombal B, Wülfing C, Lontos M, Carles J, Iacovelli R, Melichar B, Sverrisdóttir Á, Theodore C, Feyerabend S, Helissey C, Oudard S, Facchini G, Poole EM, Ozatilgan A, Geffriaud-Ricouard C, Bensfia S, de Wit R. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(11):1513-1525
- GUS 30/10/2020** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018. Dostęp online: [https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki\\_wartosci\\_pkb\\_na\\_jednego\\_mieszkanca\\_w\\_latach\\_2016-2018\\_na\\_poziomie\\_makroregionow\\_regionow\\_i\\_podregionow.pdf](https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/7/1/szacunki_wartosci_pkb_na_jednego_mieszkanca_w_latach_2016-2018_na_poziomie_makroregionow_regionow_i_podregionow.pdf)
- Hahn 2018** Hahn AW, Higano CS, Taplin M-E, Ryan CJ, Agarwal N. Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Optimizing Patient Selection and Treatment. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2018;(38):363-371. doi:10.1200/EDBK\_200967
- Hall 2020** Hall ME, Huelster HL, Luckenbaugh AN, et al. Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Current Perspective on the Evolving Therapeutic Landscape. *Onco Targets Ther*. 2020;13:3571-3581. doi:10.2147/OTT.S228355
- HAS 2020** HAS Avis d'efficience. Erleada (apalutamide) dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique.  
Data zatwierdzenia przez CEESP: 16 lipca 2020 r.
- Heidenreich 2017** Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore ND. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol* 2017; 71(4):534-542
- Ito 2018** Ito T, Grant L, Duckham BR, Ribbands AJ, Gater A. Qualitative and Quantitative Assessment of Patient and Carer Experience of Chemotherapy (Docetaxel) in Combination with Androgen Deprivation Therapy (ADT) for the Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). *Adv Ther* 2018; 35(12):2186-2200
- JUA 2017** Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition). *International Journal of Urology* (2017) 24, 648–666.
- Kyriakopoulos 2018** Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive

- Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Apr 10;36(11):1080-1087.
- Lloyd 2015** Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health* 2015; 18(8):1152-1157
- Loriot 2015** Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, Higano CS, Noonberg S, Holmstrom S, Mansbach H, Perabo FG, Phung D, Ivanescu C, Skaltsa K, Beer TM, Tombal B. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5):509-521
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012, 2 , 41-47.
- Morden 2011** Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Jan 11;11:4.
- Murasawa 2019** Murasawa H, Sugiyama T, Matsuoka Y, Okabe T, Hino A, Tanaka N, Sugimoto M, Oyama M, Fujimoto K, Horie S, Noto S, Shimozuma K. Health utility and health-related quality of life of Japanese prostate cancer patients according to progression status measured using EQ-5D-5L and FACT-P. *Qual Life Res* 2019; 28(9):2383-2391
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
- NCCN2020** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2020 – March 16, 2020.
- NFZ 162/2020/DGL** Zarządzenie Nr 162/2020/DGL z dnia 16.10.2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- NFZ 180/2019/DGL** Zarządzenie NR 180/2019/DGL z dnia 31.12.2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- NFZ 30/2019** Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej.
- NFZ 74/2018** Zarządzenie NR 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
- NICE 2019** National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. Published: 9 May 2019.
- NICE TA387** NICE. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. TA387; Published date: 2016; Last updated: 2016.
- Nilsson 2016** Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5):868-874



- Parker 2013** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213–23.
- Program Erleada 2020** Opis projektu programu lekowego: "Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)". Materiały otrzymane od wnioskodawcy.
- PTU 2018** Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego, zamieszczone na portalu *Polskiego Towarzystwa Urologicznego*, odnoszące się do rekomendacji *European Association of Urology* z 2018 r., dostępne pod adresem:  
<https://pturol.org.pl/nowotwor-zlosliwy-gruczolu-krokowego-rekomendacje-w-zakresie-kompleksowej-opieki-nad-pacjentem/>  
 Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Saad 2017** Saad F, Ivanescu C, Phung D, Lorient Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(1):110-116
- Scher 2012** Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187–97.
- SEOM 2018** Cassinello J, Arranz JA, Piulats JM, Sanchez A, Perez-Valderrama B, Mellado B, Climent MA, Olmos D, Carles J, Lazaro M. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol* (2018) 20:57–68.
- SIOG 2019** Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, Oudard S, Payne H, Prentice M, Puts M, Aapro M, Droz JP. Updated recommendation of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *European Journal of Cancer* 116 (2019) 116-136.
- Skaltsa 2014** Skaltsa K, Longworth L, Ivanescu C, Phung D, Holmstrom S. Mapping the FACT-P to the preference-based EQ-5D questionnaire in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2014; 17(2):238-244.
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.*
- Sung 2020** Sung WW, Choi HC, Luk PH, So TH. A cost-effectiveness analysis of systemic therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol* 2020; 31:S1326
- Sung 2021** Sung WWY, Choi HCW, Luk PHY, So TH. A Cost-Effectiveness Analysis of Systemic Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2021 Feb 24;11:627083. doi: 10.3389/fonc.2021.627083. PMID: 33718198; PMCID: PMC7943717.
- Sweeney 2015** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):737-46.
- Tannock 2004** Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-1512. doi:10.1056/NEJMoa040720
- URNFZ 5/2021** Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.

- 
- Ustawa 2011*** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Zhou 2018*** Zhou Z, Hu X. Cost-effectiveness analysis of apalutamide for treatment in non- metastasis castration-resistant prostate cancer. Value Health 2018; 21:S40-S41

## Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Erleada.....	18
Tabela 2. Wnioskowana cena leku Erleada 120 tabl. × 60 mg (apalutamid).....	20
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada. ....	21
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu mHSPC – Pubmed.....	22
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu mHSPC – Embase.....	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada w leczeniu mHSPC – Cochrane Library.....	23
Tabela 7. Charakterystyka metodyki i wyniki analizy <i>Sung 2020 i Sung 2021</i> .....	24
Tabela 8. Charakterystyka metodyki i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych. ....	27
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów włączonych do badania <i>TITAN (Chi 2019)</i> . ....	37
Tabela 10. Wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w modelu [REDACTED].....	39
Tabela 11. Ocena rPFS; badanie <i>TITAN (Chi 2019)</i> . ....	41
Tabela 12. Ocena OS (analiza wstępna); badanie <i>TITAN (Chi 2019)</i> . ....	43
Tabela 13. Parametry modelu regresji liniowej EQ-5D-5L w badaniu <i>TITAN</i> . ....	46
Tabela 14. Użyteczności stanów zdrowia z badania <i>TITAN</i> . ....	46
Tabela 15. Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych w badaniu <i>TITAN</i> . ....	47
Tabela 16. Częstość występowania uwzględnionych zdarzeń niepożądanych na etapie leczenia mCRPC. ....	48
Tabela 17. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli OS do danych z badania <i>TITAN</i> [REDACTED].....	50
Tabela 18. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli rPFS do danych z badania <i>TITAN</i> . ....	52
Tabela 19. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Pubmed. ....	55
Tabela 20. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	56
Tabela 21. Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej [REDACTED].....	60
Tabela 22. Łączna utrata użyteczności z powodu AEs. ....	61
Tabela 23. Cena jednostkowa produktu Erleada (120 tabl. a 60 mg).....	62
Tabela 24. Roczny koszt leku Erleada. ....	63
Tabela 25. Roczny koszt związany z przepisaniem/wydaniem leku Erleada. ....	63
Tabela 26. Kryteria statystyczne jakości dopasowania parametrycznych modeli TTTD do danych z badania <i>TITAN</i> [REDACTED].....	64
Tabela 27. Częstość stosowania poszczególnych ADT w badaniu <i>TITAN</i> . ....	65
Tabela 28. Częstość stosowania poszczególnych ADT wg danych DGL ( <i>URNFZ 5/2021</i> ). ....	66
Tabela 29. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki planowej). ....	66
Tabela 30. Roczny koszt terapii ADT (wg dawki rzeczywistej).....	67

Tabela 31. Wycena świadczenia ryczałtu za diagnostykę w programie B.56. ....	68
Tabela 32. Koszty jednego epizodu zdarzeń niepożądanych. ....	68
Tabela 33. Odsetek chorych na mCRPC otrzymujących kolejne linie leczenia – na podstawie badania <i>TITAN</i> . ....	71
Tabela 34. Zużycie i koszty terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia u chorych na mCRPC. ....	72
Tabela 35. Koszty świadczeń realizowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii mCRPC. ....	72
Tabela 36. Czas trwania aktywnego leczenia mCRPC. ....	73
Tabela 37. Koszty opieki końca życia. ....	74
Tabela 38. Odsetki przeżycia całkowitego w modelu vs inne badania długookresowe (ADT). ....	76
Tabela 39. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej. ....	77
Tabela 40. Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości i ich uzasadnienie. ....	79
Tabela 41. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństw parametrów modelu przyjętych w probabilistycznej analizie wrażliwości. ....	80
Tabela 42. Zestawienie kosztów terapii ADT i APA+ADT (analiza podstawowa). ....	82
Tabela 43. Zestawienie wyników terapii ADT oraz APA+ADT (analiza podstawowa). ....	82
Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej. ....	83
Tabela 45. Wyniki analizy progowej w wariancie podstawowym. ....	84
Tabela 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	85
Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS. ....	88
Tabela 48. Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: APA+ADT vs ADT. ....	90

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Erleada .....	24
Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Erleada .....	33
Wykres 3. Krzywe wykorzystane w kalkulacjach modelu podzielonego przeżycia (PSM) .....	34
Wykres 4. Krzywa radiologicznego przeżycia wolnego od progresji choroby Kaplana-Meiera (rPFS) w badaniu TITAN (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy) – populacja ITT.....	40
Wykres 5. Krzywa radiologicznego przeżycia wolnego od progresji choroby Kaplana-Meiera (rPFS) w badaniu TITAN [REDACTED] .....	41
Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (OS) w badaniu TITAN (wykres zaczerpnięty z materiałów wnioskodawcy).....	42
Wykres 7. Krzywe przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera (OS) w badaniu TITAN [REDACTED] .....	44
Wykres 8. Krzywe czasu do zakończenia leczenia Kaplana-Meiera (TTTD) w badaniu TITAN [REDACTED] [REDACTED] .....	45
Wykres 9. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania TITAN; APA + ADT [REDACTED] .....	51
Wykres 10. Dopasowane modele parametryczne OS do danych z badania TITAN; ADT [REDACTED] .....	51
Wykres 11. Dopasowane modele parametryczne rPFS do danych z badania TITAN; APA + ADT [REDACTED] .....	53
Wykres 12. Dopasowane modele parametryczne rPFS do danych z badania TITAN; ADT [REDACTED] .....	53
Wykres 13. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z mCRPC i mHSPC. ....	55
Wykres 14. Modele parametryczne TTTD w ramieniu APA+ADT [REDACTED].....	64
Wykres 15. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS. ....	87
Wykres 16. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (z uwzględnieniem RSS).....	91
Wykres 17. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT oraz ADT (bez uwzględnienia RSS).....	91
Wykres 18. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (z uwzględnieniem RSS). ....	92
Wykres 19. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; APA+ADT vs ADT (bez uwzględnienia RSS).....	92
Wykres 20. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (z uwzględnieniem RSS). ..	93
Wykres 21. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności APA+ADT względem ADT (bez uwzględnienia RSS). ..	93