

Analiza wpływu na budżet płatnika

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

Autorzy

[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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	10
1 Cel analizy.....	11
2 Metodyka	11
2.1 Porównywane scenariusze	12
2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	13
2.3 Perspektywa analizy.....	16
2.4 Horyzont czasowy	17
3 Populacja docelowa.....	17
3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku	18
3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	30
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	31
3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów.....	32
3.4.1 Scenariusz istniejący.....	32
3.4.2 Scenariusz nowy	32
3.5 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego	34
4 Analiza kosztów	35
5 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu	37
6 Wyniki analizy wpływu na budżet.....	38
6.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	38
6.2 Wariant podstawowy.....	38
6.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.....	38
6.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	40
6.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: warianty skrajne – minimalny i maksymalny.....	41
6.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	41
6.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	43

6.4	Analiza wrażliwości	44
6.4.1	Analiza wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	46
6.4.2	Analiza wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	47
6.5	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	49
7	Aspekty etyczne i społeczne	49
8	Dyskusja i ograniczenia.....	50
9	Wnioski końcowe	52
10	Załączniki.....	53
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	53
	Piśmiennictwo	54
	Spis Tabel	57
	Spis Wykresów	58

Wykaz skrótów

ADT	Terapia deprywacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CSPC	Rak gruczołu krokowego wrażliwy na leczenie hormonalne (z ang. <i>Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ENZ	Enzalutamid
GnRH	Gonadoliberyna, "hormon uwalniający gonadotropinę" (z ang. <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
HTA	<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>)
LVD	małe obciążenie przerzutami (z ang. <i>low-volume disease</i>)
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
mCNPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego bez wcześniejszego leczenia kastracyjnego (z ang. <i>Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer</i>)
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (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>)
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NSAA	Niesteroidowy antyandrogen (z ang. <i>nonsteroidal antiandrogen</i>)

PBO	Placebo
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (z ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i>)
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RGK	Rak gruczołu krokowego
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Discontinuation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC / mCSPC) [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

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia). Koszty pacjenta stanowią znikomą część kosztu całkowitego, dlatego wyniki analizy można uogólnić na łączną perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- Scenariusz istniejący (aktualny) stanowi przedłużenie (na lata 2022-2023 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują obecny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Erleada w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- Scenariusz nowy (przyszły) przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Erleada w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC [REDACTED]) (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2022 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Erleada we wnioskowanym wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych (tj. ADT) aktualnie stosowanych w danym wskazaniu przez terapię z udziałem produktu Erleada.

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu aktualnym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął okres dwóch lat od prognozowanej daty wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Erleada, tj. okres pełnych lat kalendarzowych 2022-2023.

W modelu wpływu na budżet 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 oraz koszty opieki terminalnej.

Koszty leczenia pojedynczego pacjenta modelowano w rocznych cyklach, tj. w każdym roku rozważanego horyzontu pacjentom naliczono roczne koszty zależne od liczby lat od rozpoczęcia terapii. Koszty w kolejnych latach oszacowano analogicznie jak w modelu ekonomicznym, wykorzystując podstawowe krzywe czasu do zakończenia leczenia (*AE Erleada 2021*).

Na analizę wpływu na budżet składają się analiza podstawowa, analiza wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu. Warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne prognozy udziałów rynkowych produktu Erleada.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Erleada ze środków publicznych.

Analizę 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*). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, liczebność populacji docelowej oszacowano na:

- w pierwszym roku analizy (2022 r.) – [REDACTED]
- w drugim roku analizy (2023 r.) – [REDACTED]

Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wariant podstawowy

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

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

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym, kolejno o [REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wariant podstawowy

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

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

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, odpowiednio w wariantach minimalnym i maksymalnym, kolejno o [REDACTED]

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków z wariantu podstawowego: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika, a zmiana inkrementalnych wydatków płatnika oraz wydatków na refundację apalutamidu względem wariantu podstawowego nie przekracza 22% (z RSS) / 23% (bez RSS) w horyzoncie dwuletnim w żadnym ze scenariuszy AW.

Największy wzrost wydatków płatnika w horyzoncie dwuletnim (o 20% w analizie z RSS i 9% w analizie bez RSS) zaobserwowano w wariantach

bez uwzględniania oszczędności związanych z opóźnieniem wystąpienia oporności na kastrację (i wprowadzeniem kosztownego leczenia mCRPC), natomiast największy spadek (o 22-23% z RSS i bez RSS) w wariantach bez uwzględnienia populacji zastanej.

Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) wiązałaby się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności apalutamidu stosowanego w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (APA+ADT) względem obecnie stosowanej ADT.

Wzrost wydatków płatnika publicznego związany z kosztem refundacji produktu Erleada jest częściowo rekompensowany przez oszczędności na kosztach leczenia choroby w stadium mCRPC, co jest efektem opóźnienia wystąpienia oporności na kastrację w wyniku dodania apalutamidu na aktualnego standardu leczenia (ADT).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

ANALIZA

WPŁYWU

NA BUDŻET PŁATNIKA

AE

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) stosowanego w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej w leczeniu dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego (mHSPC / mCSPC) [REDACTED]

[REDACTED]

[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)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erleada 2021*).

2 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia lekiem Erleada w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowej (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. sytuację, w której lek Erleada nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), u których stosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie, oraz nowym (stan, w którym produkt leczniczy Erleada jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Erleada.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Dla uproszczenia opisu, część wyników w niniejszym dokumencie przedstawiono w postaci wartości zaokrąglonych, dokładne wartości są przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do wniosku refundacyjnego. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel® 2019, z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego wnioskodawcy przygotowanego przez firmę Ingress-Health.

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu.

Analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- 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);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet oszacowano prognozowane wydatki płatnika w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym:

- **Scenariusz istniejący (aktualny)** stanowi przedłużenie (na lata 2022-2023 horyzontu czasowego) stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują aktualny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Erleada w dalszym ciągu nie będzie finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym.
- **Scenariusz nowy (przyszły)** przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Erleada w leczeniu dorosłych mężczyzn z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) [REDACTED] [REDACTED] (prognozowane objęcie refundacją: styczeń 2022 r.). Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Erleada we wnioskowanym

wskazaniu spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w danym wskazaniu (tj. ADT) przez terapię z udziałem produktu Erleada.

2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

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
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryterium. Lek refundowany w ramach programu lekowego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczo-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	Nie spełnia kryterium.
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;	Nie spełnia kryterium.

Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
30% – 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.

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]
			bezpłatnie	

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

Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Warunek refundacji	Opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Erleada
Zawartość opakowania jednostkowego	120 tabletek powlekanych x 60 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w programie lekowym
Cena zbytu netto ¹⁾	██████████
Urzędowa cena zbytu ²⁾	██████████
Cena hurtowa ³⁾	██████████
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych
Podstawa limitu	Tak
DDD ⁵⁾	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 ⁶⁾	██████████

Instrument dzielenia ryzyka (RSS)



¹⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

²⁾ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

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

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

⁵⁾ wg indeksu WHO ATC/DDD

⁶⁾ Według ceny zbytu netto.

2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego. W niniejszej analizie wydatki świadczeniobiorców ograniczały

Erleada (apalutamid)

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

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

2.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*), horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu wnioskowanej interwencji.

W Wytycznych oceny technologii medycznych zaleca się, aby w analizie wpływu na budżet przyjęty został przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty wprowadzenia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

Na tej podstawie w analizie przyjęto horyzont pierwszych dwóch lat refundacji produktu Erleada we wnioskowanym wskazaniu klinicznym. Przyjmując, że rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii nastąpi od stycznia 2022 roku, horyzont czasowy analizy wpływu na budżet obejmuje pełne lata kalendarzowe 2022-2023.

3 Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Erleada, populację docelową stanowią dorośli mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego w stadium wrażliwości na hormonoterapię oraz prowadzenie supresji androgenowej, z występującymi przerzutami odległymi (mHSPC), u których stosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego zdefiniowano w opisie projektu programu (*Program Erleada 2020*; zob. także Rozdział 3.1).

3.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

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

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (*Program Erleada 2020*), do terapii apalutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy spełniający poniższe kryteria:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]

- wiek powyżej 18. roku życia.

Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia wrażliwego na hormonoterapię raka gruczołu krokowego z przerzutami odległymi, za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczby nowych zachorowań na mHSPC przyjęto dane dotyczące zapadalności na raka gruczołu krokowego ogółem, dostępne w dwóch niezależnych źródłach:

- roczne raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN 2021*);

- mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (*MPZ 2018*).

Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka gruczołu krokowego (kod ICD C.61) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2018 r.). Z kolei zapadalność rejestrowana w 2016 r., przedstawiona w opracowaniu *MPZ 2018*, oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy w 2016 r. po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rozpoznaniem ICD-10 C.61. Zapadalność obliczono dla roku 2016, na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017; pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ w tym uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. W przypadku rozpoznania C.61 każde pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie traktowano jako zachorowanie.

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu gruczołu krokowego w roku 2016 wyniosła 23 450 przypadków w Polsce (*MPZ 2018*). Alternatywne dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów wskazują na 15 961 nowych zachorowań na RGK u dorosłych mężczyzn w 2016 roku (*KRN 2021*).

Porównawcza analiza zachorowalności na podstawie danych NFZ i KRN, przeprowadzona w opracowaniu *MPZ 2018* wskazuje, że zapadalność wspólna, tj. liczba pacjentów, którzy pojawili się po raz pierwszy w 2016 roku zarówno w rejestrze KRN i jak i w systemie NFZ, wynosi 12,7 tys.; spośród pozostałych przypadków, 3,2 tys. osób pojawiło się wyłącznie w rejestrze KRN, a 10,7 tys. osób – wyłącznie w systemie NFZ. Na podstawie powyższego można wnioskować, że dane KRN mogą niedoszacowywać rzeczywistą zachorowalność na RGK ze względu na niekompletne raportowanie zachorowań do rejestru; szacuje się, że kompletność rejestracji nowych zachorowań w Polsce wynosi 85-94% (*Gierczyński 2015, Raport Alivia 2017*). Z kolei zapadalność NFZ opiera się na danych płatnika, w związku z czym pojawienie się pacjenta w systemie nie musi w każdym przypadku oznaczać zachorowania (w danym roku). Z tego względu zapadalność rejestrowaną NFZ należy traktować jako oszacowanie maksymalne rzeczywistej zachorowalności na RGK. Należy również zauważyć, że wcześniejsza prognoza zapadalności przedstawiona w ramach MPZ w 2015 r. była znacząco niższa i wyniosła 16,4 tys. na 2016 r. (*MPZ 2015*).

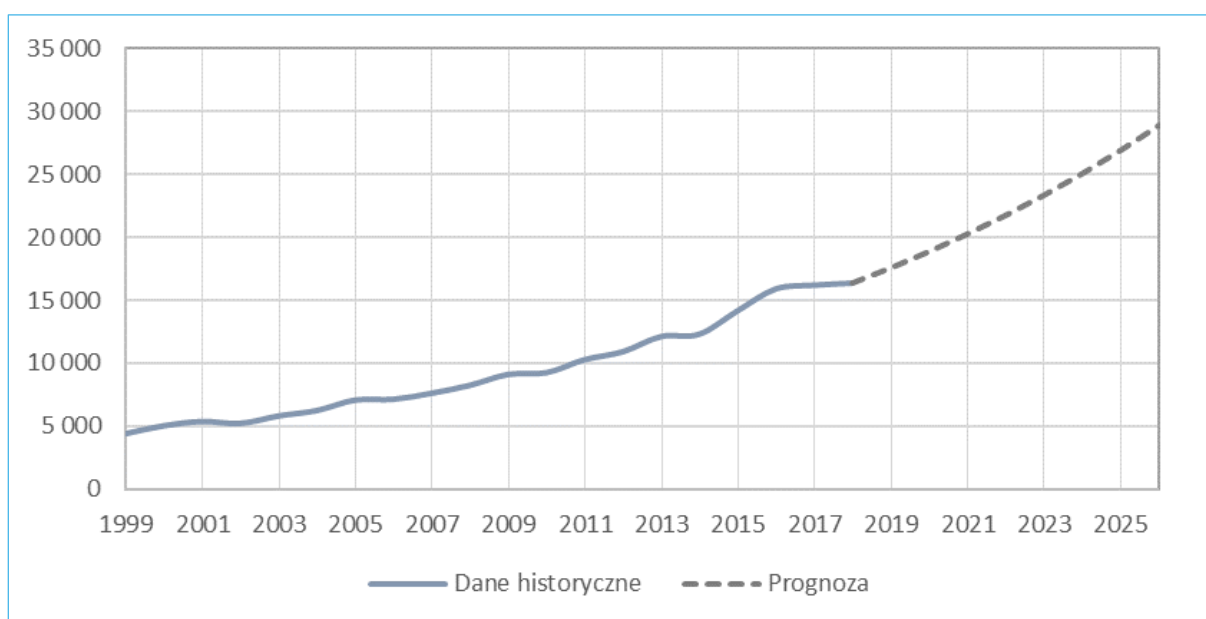
Zachorowalność na raka gruczołu krokowego (PC)

W wariantcie podstawowym oszacowania zdecydowano się wykorzystać dane KRN dotyczące zachorowalności na raka gruczołu krokowego. Wynika to z faktu, że z danych KRN korzystano również na kolej-

nym etapach oszacowania, do wyznaczenia trendu wzrostu zachorowalności oraz przygotowania modelu poprawy diagnostyki w Polsce, dzięki któremu uwzględniono w oszacowaniu również zależność odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium pierwotnie-przerzutowym od czasu diagnozy.

Liczbę nowych zachorowań na RGK przeliczono na pierwszy rok horyzontu analizy wpływu na budżet (2022 r.), zakładając roczny wzrost zachorowalności w latach 2018-2022 na poziomie **7,3%**. Wartość tą obliczono na podstawie dopasowanego do danych KRN trendu wykładniczego (zob. Wykres 1).

Wykres 1. Zachorowalność na raka gruczołu krokowego – dane historyczne oraz prognoza (KRN 2021).



Uzyskana na pierwszy rok horyzontu analizy (2022) zachorowalność na raka gruczołu krokowego w Polsce wynosi **21 768 pacjentów**.

Rak hormonowrażliwy (CSPC/HSPC)

W kolejnym etapie oszacowania wyznaczono roczną liczbę nowych rozpoznań hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (HSPC). Dane dotyczące nowych zachorowań na nowotwór oporny na kastrację w odniesieniu do liczby nowych rozpoznań RGK przedstawiono w publikacji *MartEAU 2014*. Badanie przeprowadzono w ośmiu krajach europejskich (w tym w Polsce) oraz w Australii. Zapadalność na raka opornego na kastrację, oceniano za pomocą analizy dokumentacji medycznej reprezentatywnej próby 5 515 pacjentów z RGK, w tym 3 039 z CRPC (z Polski odpowiednio n=475 z RGK i n=248 z CRPC), w reprezentatywnej próbie 487 onkologów i radiologów (32 z Polski) oraz 475 urologów (28 z Polski). W pu-

blikacji przedstawiono oszacowania zbiorcze z 9 krajów oraz oddzielnie dla każdego z państw uczestniczących w badaniu; w wariacie podstawowym niniejszej analizy wykorzystano oszacowania dla Polski. Na podstawie analizy reprezentatywnej próby pacjentów z RGK oraz CRPC oszacowano, że proporcja liczby nowych zachorowań na CRPC w stosunku do liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego ogółem wynosi 25% w Polsce (średnia z wszystkich krajów – 33%). Na tej podstawie, szacowany odsetek pacjentów diagnozowanych z rakiem hormonowrażliwym stanowi dopełnienie tego odsetka do jedności, a zatem jest on równy 75%. Liczba nowych rozpoznań na CSPC w Polsce wynosi zatem $21\,768 \times 75\% = 16\,326$ chorych w pierwszym roku horyzontu analizy (2022 r.).

Stadium przerzutowe (mHSPC)

Kolejnym kryterium uwzględnionym w oszacowaniu było występowanie u pacjenta przerzutów odległych (stadium IV według klasyfikacji TNM). Uwzględniono przy tym zarówno pacjentów z nowotworem pierwotnie w stadium IV w momencie diagnozy, jak i pacjentów, u których dojdzie do progresji nowotworu.

Pierwszym etapem było oszacowanie odsetka pacjentów, którzy w momencie diagnozy posiadają przerzuty odległe. W ramach publikacji dotyczącej Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2015) podano rozkład pacjentów według stadiów zaawansowania w momencie diagnozy RGK w poszczególnych województwach na 2012 rok. Średni ważony liczbą nowych zachorowań odsetek pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym dla Polski wynosi **23,05%** (zob. Tabela 4).

Tabela 4. Liczba nowych zachorowań na RGK oraz odsetek pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym w poszczególnych województwach – stan na 2012 rok (MPZ 2015).

Województwo	Liczba nowych zachorowań	Odsetek pacjentów w stadium przerzutowym
Zachodniopomorskie	665	26%
Pomorskie	1 118	17%
Warmińsko-mazurskie	443	25%
Podlaskie	461	16%
Lubuskie	380	34%
Wielkopolskie	1 222	21%
Kujawsko-pomorskie	627	24%
Dolnośląskie	873	30%
Opolskie	320	18%
Łódzkie	1 042	27%

Województwo	Liczba nowych zachorowań	Odsetek pacjentów w stadium przerzutowym
Mazowieckie	2 343	17%
Śląskie	2 120	20%
Świętokrzyskie	407	33%
Lubelskie	670	30%
Małopolskie	1 156	27%
Podkarpackie	758	28%
Polska (średnia ważona)	14 605	23,05%

Odsetek pacjentów diagnozowanych w zaawansowanych stadiach choroby jest jednak istotnie zależny od jakości diagnostyki w danym systemie ochrony zdrowia. Przykładowo w ramach badania epidemiologicznego dla krajów azjatyckich, istotny wzrost zachorowalności na RGK (7,2% rocznie) przypisano głównie poprawie systemu opieki zdrowotnej (*Chen 2014*). Zauważono również równoległy malejący trend odsetka pacjentów diagnozowanych w stadiach przerzutowym (z około 25% w 2008 roku do około 15% w 2013) oraz lokalnie zaawansowanym (z około 30% w 2008 roku do około 25% w 2013) w Chinach, który również przypisano postępom w diagnozowaniu RGK. Wyznaczony na podstawie danych KRN trend wzrostu zachorowalności wskazuje na podobieństwo pomiędzy krajami azjatyckimi a Polską, w zakresie dynamicznego wzrostu zachorowalności (Polska – 7,4% rocznie, Azja – 7,2% rocznie). Można więc oczekiwać, że również w Polsce odsetek osób diagnozowanych w zaawansowanym stadium raka gruczołu krokowego będzie ulegał stopniowemu zmniejszeniu. Będzie to miało znaczący wpływ na oszacowanie liczebności populacji docelowej, gdyż dla Polski dostępne są wyłącznie dane historyczne dotyczące odsetka pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym z 2012 roku (*MPZ 2015*), które biorąc pod uwagę przyjęty horyzont czasowy (rozpoczynający się w 2022 roku) mogą być nieaktualne.

Zdecydowano się zatem przygotować na potrzeby oszacowania populacji docelowej uproszczony model poprawy diagnostyki RGK w Polsce, dzięki któremu możliwe będzie oszacowanie odsetka pacjentów diagnozowanych na etapie choroby przerzutowej w Polsce w latach horyzontu czasowego analizy. Stopniowy wzrost jakości diagnostyki w Polsce modelowano przy pomocy ilorazu wskaźników śmiertelności i zachorowalności w przeliczeniu na 100 tys. osób publikowanych przez KRN (*KRN 2021*).

Wybrany sposób modelowania jakości diagnostyki poprzedzony został szczegółową walidacją zewnętrzną. Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Chen 2014*, polskich danych z MPZ oraz KRN, a także amerykańskiej bazy danych epidemiologicznych *SEER*, ustalono, że istnieje silna zależność pomiędzy wykorzystanym w modelu iloczynem współczynników epidemiologicznych a odsetkiem pa-

cjentów diagnozowanych w stadium pierwotnie przerzutowym. Mianowicie odsetek pacjentów diagnozowanych w IV stadium wynosi około 60% wartości ilorazu współczynników śmiertelności i zachorowalności (zob. Tabela 5).

Tabela 5. Dane dotyczące ilorazu współczynników epidemiologicznych oraz odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium pierwotnie przerzutowym dla wybranych krajów.

Kraj	Chiny	Polska	Stany Zjednoczone
[A] Iloraz współczynników śmiertelności i zachorowalności	48,00% ¹⁾	38,35% ²⁾	10,00% ¹⁾
[B] Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym	29,00% ¹⁾	23,05% ³⁾	6,00% ⁴⁾
Stosunek odsetka [B] do ilorazu [A]	0,60	0,60	0,60

Źródła:

¹⁾ Publikacja *Chen 2014*;

²⁾ Krajowy rejestr nowotworów – dane na 2012 rok (*KRN 2021*);

³⁾ Mapy potrzeb zdrowotnych (*MPZ 2015*);

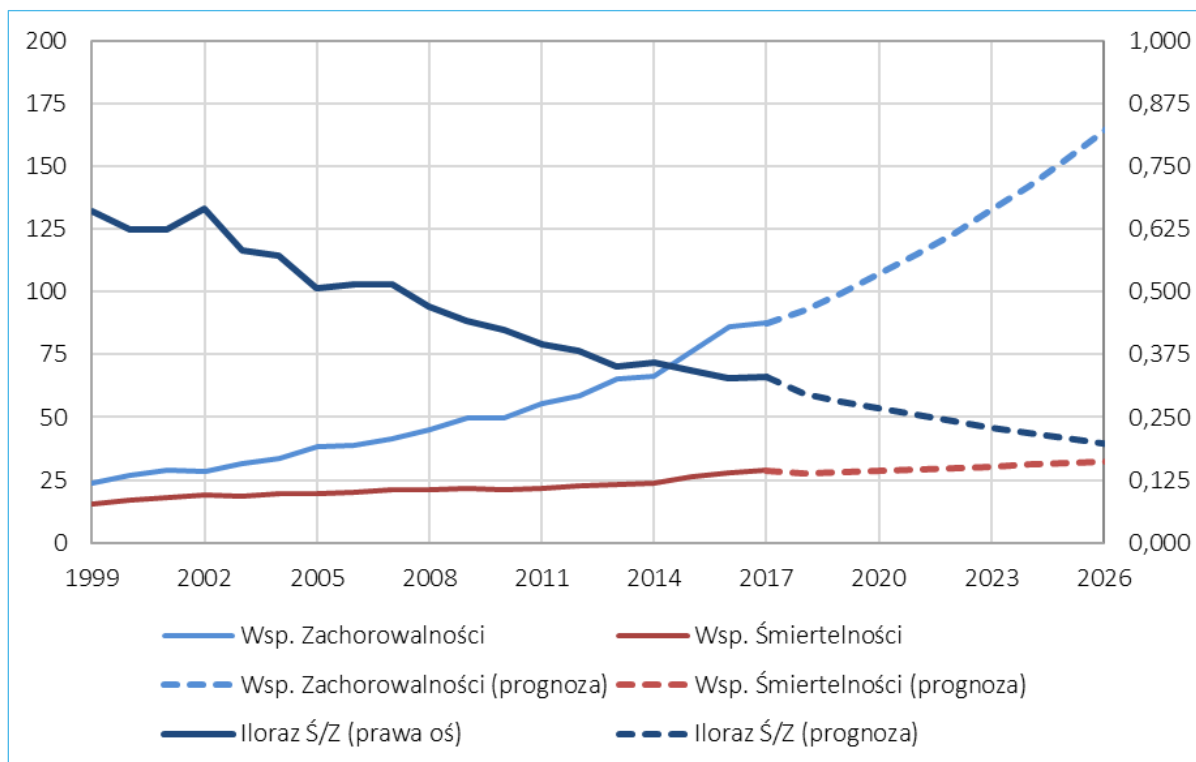
⁴⁾ Baza danych epidemiologicznych *SEER* (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>).

Wysoce zgodny stosunek tych wartości (0,6) dla przedstawionych trzech krajów nadal może być dziełem przypadku, niewątpliwie jednak istnieje pewna korelacja (prawdopodobnie nie idealnie liniowa, aczkolwiek bliska) pomiędzy tymi wartościami, którą łatwo również uzasadnić na gruncie teoretycznym. Pacjenci diagnozowani w zaawansowanym stadium mają znacząco gorsze rokowanie, co wpływa na wysokość wskaźnika śmiertelności. Poprawa diagnostyki prowadzi do jednoczesnego wzrostu zachorowalności (odnotowanego we wzroście powiązanego z tym wskaźnika) oraz zmniejszenia odsetka osób diagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby, co ma wpływ na spadek wskaźnika śmiertelności. W konsekwencji poprawa jakości diagnostyki ma zatem jednoczesny wpływ na obniżenie zarówno odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym oraz ilorazu współczynników śmiertelności i zachorowalności.

Dzięki wykorzystaniu tej zależności oraz prognozowaniu wartości współczynników epidemiologicznych na podstawie danych historycznych możliwe jest zatem oszacowanie odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym w przyszłości.

Do danych historycznych dla obu wskaźników dopasowano trend wykładniczy (dla współczynnika zachorowalności) oraz trend liniowy (dla współczynnika śmiertelności), które dobrze oddają historyczną dynamikę wzrostu obu wskaźników (zob. Wykres 2).

Wykres 2. Współczynniki śmiertelności, zachorowalności oraz ich iloraz – dane historyczne oraz prognoza (KRN 2021).



Na przedstawionym wykresie można zaobserwować istotny spadek iloczynu współczynników śmiertelności i zachorowalności w latach 1999-2017 z 65,9% do 33,0%. Prognozowany jest jego dalszy spadek do wartości 24,21% w 2022 roku. Jest to wartość porównywalna z obserwowaną obecnie w krajach Europy Zachodniej (np. dla Szwecji w 2018 roku współczynnik zachorowalności wynosił 211,6/100 tys., zaś współczynnik śmiertelności 50,4/100 tys., ich stosunek wynosił zatem 23,8% – dane za bazą GLOBOCAN [<https://gco.iarc.fr/>]).

Na potrzeby prognozy założono liniową korelację pomiędzy spadkiem ilorazu śmiertelności i zachorowalności a odsetkiem pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym. Oznacza to, że przykładowy spadek o 10% wartości tego ilorazu związany jest z analogicznym 10% spadkiem odsetka pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym. Przeprowadzone obliczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Prognoza odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym w Polsce w 2022 r.

Rok	Iloczyn współczynników śmiertelności i zachorowalności	Względny spadek wartości względem 2012 roku	Odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym
2012	38,35%	-	23,05%
2022	24,21%	$(24,21\%/38,35\%)/38,35\% = -32,69\%$	$23,05\% * (100\% - 32,69\%) = 14,55\%$

Prognozowany na podstawie przygotowanego modelu odsetek pacjentów znajdujących się na etapie choroby przerzutowej w momencie diagnozy wynosi na pierwszy rok horyzontu czasowego modelu **14,55%** i został on przyjęty w dalszych obliczeniach.

Dzięki wyznaczonemu odsetkowi możliwe było oszacowanie liczby pacjentów z rakiem gruczołu krokowego diagnozowanych w stadium przerzutowym w Polsce na 2022 rok. Prognozowana liczba pacjentów wynosi $16\ 326 \times 14,55\% = 2\ 376$ pacjentów.

Do pełnego oszacowania populacji mHSPC w 2022 roku brakuje pacjentów, którzy w momencie diagnozy byli na etapie choroby nie przerzutowej, ale u których w końcu wystąpią przerzuty odległe. W wyniku przeglądu epidemiologicznego nie odnaleziono źródeł prezentujących w odpowiedni sposób udział chorych *de novo* w stadium przerzutowym do chorych progresujących, dlatego w celu oszacowanie liczebności tej subpopulacji wykorzystano dane z badań klinicznych *TITAN* (Chi 2019), *ARCHES* (Armstrong 2019) i *ENZAMET* (Davis 2019), wszystkich przeprowadzonych w podobnej populacji pacjentów z mHSPC. Podsumowanie wykorzystanych charakterystyk kohort pacjentów włączonych do wymienionych badań klinicznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Podział pacjentów według występowania przerzutów odległych w momencie diagnozy (*TITAN*, *ARCHES*, *ENZAMET*).

Podgrupa pacjentów	Badanie TITAN (oba ramiona: APA+ADT vs PBO+ADT)		Badanie ARCHES (oba ramiona: ENZ+ADT vs PBO+ADT)		Badanie ENZAMET (oba ramiona: ENZ+ADT vs NSAA+ADT)	
Pacjenci w stadium przerzutowym w momencie diagnozy	144	13,7%	169	14,7%	312	24,8%
Pacjenci bez przerzutów w momencie diagnozy	852	81,0%	767	66,8%	682	54,3%
Pacjenci, dla których brakuje danych odnośnie stadium zaawansowania	56	5,3%	213	18,5%	263	20,9%

Średnia ważona z uwzględnionych trzech badań klinicznych, po wykluczeniu pacjentów, dla których brakuje danych dotyczących stopnia zaawansowania w momencie diagnozy, odsetek pacjentów pierwotnie przerzutowych wynosi **78,64%**.

Przyjmując, że charakterystyki pacjentów włączanych do badań klinicznych stanowią wystarczające przybliżenie przekroju rzeczywistych charakterystyk pacjentów, do obliczonej w poprzednim kroku subpo-

populacji chorych z chorobą pierwotnie w stadium przerzutowym (2 376 pacjentów) należy doliczyć dodatkowo **645 pacjentów**, którzy progresują do tego stadium w ciągu roku i stanowią **21,36%** całkowitej liczby nowych pacjentów z mHSPC, oszacowanej na **3 021 pacjentów** (2 376 + 645).



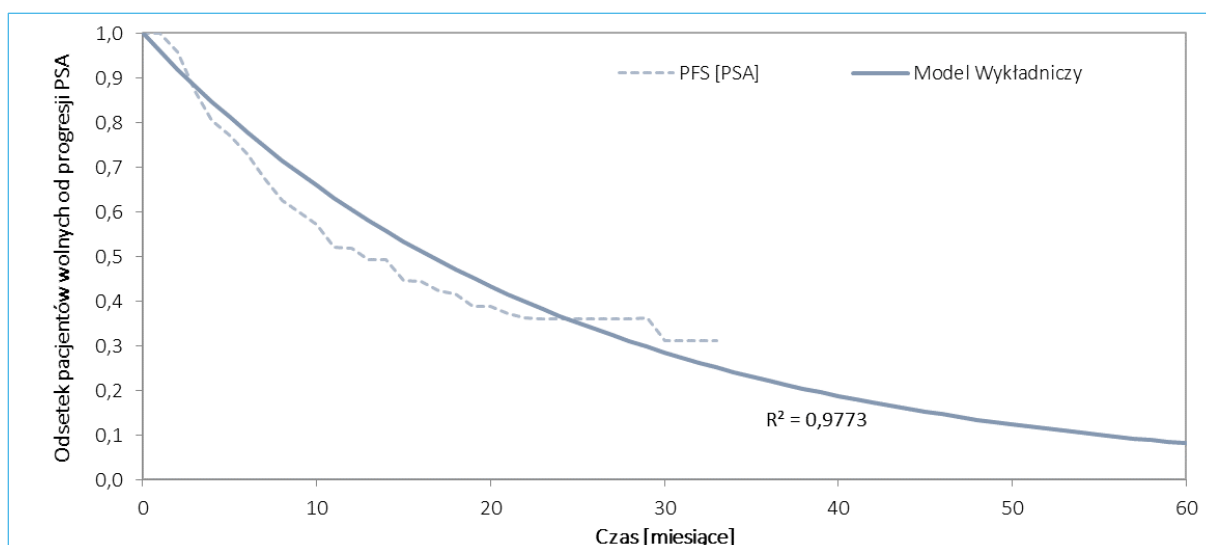
Tabela 8. Odsetek pacjentów

wyłącznie terapią standardową (ADT), ale jednak przed upływem 6 miesięcy jej podawani mogliby zostać włączeni do tego programu. Uznano, że takich chorych (leczonych niezgodnie z najlepszą wówczas praktyką kliniczną) byłoby raczej niewielu, a ustalenie ich liczebności byłoby bardzo trudne.

Liczebność populacji zastanej oszacowano na podstawie wykonanego modelu przepływu populacji między stanami mHSPC oraz mCRPC/zgon w cyklach miesięcznych, z wykorzystaniem historycznych danych KRN o zachorowalności na RGK oraz omówionych wcześniej parametry epidemiologiczne. Konstrukcję i dane źródłowe modelu przepływu przedstawiono w poniższych punktach:

- przyjmując jako punkt początkowy oszacowaną, zgodnie z powyżej przedstawionym schematem, zachorowalność w 2021 roku (2 963 pacjentów), oszacowano liczbę nowych zachorowań na mHSPC. W przeliczeniu na okres miesięczny (1/12 roku) w każdym miesiącu modelu na leczenie włączano 247 pacjentów;
- następnie, mając dane dotyczące liczebności nowych pacjentów z mHSPC w poszczególnych miesiącach 2021 roku, modelowano przepływ pacjentów w stanach mHSPC i mCRPC w oparciu o krzywe czasu do progresji PSA (wg. kryteriów PCWG2) w grupie leczenia standardowego (ADT/placebo) badania *TITAN*; do krzywych Kaplana-Meiera (dostępnych w ramach *Clinical Study Report* dla badania *TITAN* dostarczonego przez Wnioskodawcę) dopasowano model wykładniczy, który wykazał się dobrym dopasowaniem ($r^2 = 0,89$, zob. Wykres 3); szczegółowe dane są dostępne w wersji elektronicznej modelu;

Wykres 3. Krzywa czasu po progresji PSA (ramię ADT/placebo) oraz dopasowany model wykładniczy (CSR dla badania *TITAN*, dane poufne dostarczone przez Wnioskodawcę).



- na podstawie powyższych danych i założeń, w każdym miesiącu modelowano liczbę pacjentów pozostających w stanie mHSPC, obejmującą nowe przypadki mHSPC oraz pacjentów rozpoznanych w poprzednich latach, u których – zgodnie z przebiegiem krzywej PFS – nie nastąpiła jeszcze progresja do stadium oporności na leczenie hormonalne (mCRPC) lub zgon; oszacowana w ten sposób chorobowość mHSPC z ostatnich 6 miesięcy na koniec 2021 roku wynosi **1 425 pacjentów** dodatkowych chorych; szczegółowe dane są dostępne w wersji elektronicznej modelu;
- uwzględniając kolejne istotne kryterium włączenia do programu, [REDACTED]

Podsumowanie omówionych oszacowań przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku analizy (2022 r.).

Populacja	Odsetek	Liczebność	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego		21 768	Prognoza na podstawie, <i>KRN 2021</i>
Liczba nowych zachorowań na CSPC (% nowych zachorowań na RGK)	75,0%	16 326	<i>Marteau 2014</i>
w tym: zachorowania na mHSPC (pierwotne)	14,6%	2 376	Prognoza własna (szczegóły przedstawiono powyżej)
dodatkowo: pacjenci progresujący ze wcześniejszych stadiów		645	Oszacowanie na podstawie badań klinicznych – stanowią oni 21,4% całości
razem: zachorowania na mHSPC		3 021	Suma pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym oraz progresujących.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorobowość mHSPC (wyłącznie pacjenci z ostatnich 6 miesięcy)		1 425	Estymacja własna na podstawie historycznej zachorowalności oraz modelowania progresji do stadium CRPC z przerzutami)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja	Odsetek	Liczebność	Źródło

Ostatecznie jako liczebność populacji docelowej w analizie wpływu na budżet przyjęto:

- **W pierwszym roku** – pacjentów z nowo rozpoznany (w 2022 r.) mHSPC [REDACTED].
- **W drugim roku** – pacjentów z nowo rozpoznany (w danym roku) mHSPC z przeciwwskazaniami do CTH. Uwzględniono przy tym trend wzrostowy zachorowalności w rozważanym problemie zdrowotnym (7,4% roczny wzrost) oraz jednoczesny spadek odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym (na podstawie przygotowanego modelu poprawy jakości diagnostyki w Polsce). Ostatecznie, prognozowana liczba nowych przypadków mHSPC spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu wynosi [REDACTED] pacjentów w 2023 r.

Tabela 10. Podsumowanie liczebności populacji docelowej [REDACTED] dla apalutamidu.

Populacja	2022	2023
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
RAZEM	[REDACTED]	[REDACTED]

*liczby nie sumują się dokładnie z powodu zaokrągleń.

Ze względu na brak wiarygodnych danych przyjęto, że pozostałe kryteria określające populację docelową (np. ECOG) uwzględnione są w przyjętych udziałach rynkowych w oszacowanej populacji docelowej (Rozdział 3.4).

3.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie ze wskazaniami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego Erleada (*ChPL Erleada*), wskazania rejestracyjne do zastosowania apalutamidu obejmują leczenie:

- dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów;
- dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej.

Erleada (apalutamid)

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

Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do pierwszego z wymienionych wskazań oszacowano na potrzeby wcześniejszego wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Erleada (*BIA Erleada 2019*). W przeprowadzonej analizie weryfikacyjnej analitycy AOTMiT nie przedstawili żadnych uwag do przedstawionego oszacowania, można zatem uznać, że jest to najwłaściwsze źródło oszacowania liczebności tej grupy pacjentów. Oszacowana na pierwszy rok horyzontu czasowego liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia apalutamidem w ramach tego wskazania wyniosła **1 363 pacjentów**, z czego 387 pacjentów stanowili chorzy nowo zdiagnozowani, zaś 975 pacjentów wchodziło w skład populacji zastanej z poprzednich lat.

W ramach drugiego wskazania należy przytoczyć przeprowadzone i omówione szczegółowo w poprzednim rozdziale oszacowanie liczebności populacji docelowej. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Oszacowaną liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia apalutamidem w ramach terapii mHSPC, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym wynosi zatem **4 446 pacjentów**, z czego 3 021 pacjentów stanowią chorzy nowo zdiagnozowani, zaś 1 425 pacjentów wchodzi w skład populacji zastanej.

W związku z tym, liczebność populacji obejmującej wszystkich chorych, u których można zastosować produkt leczniczy Erleada, jest równa **5 809 pacjentów**, przy czym roczna zachorowalność w tej grupie wynosi około **3 408 pacjentów**.

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie wnioskowana technologia medyczna – apalutamid (Erleada) – nie jest w Polsce stosowana w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych (*MZ 18/02/2021*). Brak informacji nt. liczby pacjentów stosujących lek Erleada poza systemem świadczeń gwarantowanych (np. w ramach badań klinicznych lub samodzielnego finansowania leczenia). W związku z powyższym należy przyjąć, że liczba pacjentów stosujących lek Erleada wynosi obecnie 0 (zero).

3.4 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

3.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnego statusu refundacyjnego leków stosowanych w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji apalutamidu ze środków publicznych. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej będą otrzymywać standardowe leczenie z zastosowaniem wyłącznie terapii deprivacji androgenów (ADT), ze względu na brak refundacji w rozważanym wskazaniu innych zarejestrowanych leków nowej generacji.

Tabela 11 przedstawia strukturę leczenia mHSPC (udziały rynkowe i liczba nowych pacjentów). Liczebność pacjentów w roku 1 (2022 r.) uwzględnia zarówno populację oczekującą na leczenie, tj. pacjentów rozpoznaniem mHSPC we wcześniejszych 6 miesiącach, którzy kontynuują leczenie ADT, jak i pacjentów z nowo rozpoznaniem mHSPC. Liczebności pacjentów w kolejnych latach uwzględniają wyłącznie nowo rozpoznanych pacjentów.

Tabela 11. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
Leczenie standardowe (wyłącznie ADT)	100%	100%
Apalutamid + ADT (APA+ADT)	0%	0%
Liczba nowych pacjentów		
Leczenie standardowe (wyłącznie ADT)	■	■
Apalutamid + ADT (APA+ADT)	0	0

Alternatywną liczebność populacji docelowej testowano w ramach analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego (zob. Rozdział 3.5).

3.4.2 Scenariusz nowy

Zakłada się, że wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Erleada we wnioskowanym wskazaniu spowoduje częściowe zastępowanie dotychczasowego standardu postępowania w mHSPC przez terapię apalutamidem w połączeniu z ADT. Z uwagi na to, że apalutamid stanowi terapię dodaną, a zatem będzie stosowany u pacjentów, którzy w scenariuszu istniejącym otrzymaliby leczenie ADT, przyjęto za zasadne założenie, że wprowadzenie refundacji produktu Erleada nie spowoduje zmiany łącznej liczby leczonych w Polsce pacjentów z mHSPC w stosunku do scenariusza istniejącego.

Erleada (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej |

Tabela 12. Prognozowane przez ekspertów udziały APA+ADT w okresie dwóch lat po objęciu refundacją produktu Erleada.

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
[REDAKTOWANE]	20%	35%
[REDAKTOWANE]	20-25%	30-35%

Ze względu na bardzo wysoką zbieżność oszacowań ekspertów, w analizie podstawowej wykorzystano bardziej precyzyjne oszacowania przedstawione przez Eksperta 1 [REDAKTOWANE]

Tabela 11 przedstawia prognozowaną strukturę leczenia mHSPC w scenariuszu nowym. Liczebność pacjentów w roku 1 uwzględnia zarówno populację zastaną, tj. z pacjentów rozpoznaniem mHSPC we wcześniejszych 6 miesiącach, którzy kontynuują leczenie oraz pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC. Liczebności pacjentów w kolejnych latach uwzględniają wyłącznie nowo rozpoznanych pacjentów. W tabeli przedstawiono dodatkowo liczbę rocznych terapii apalutamidem uzyskaną przy założonych udziałach oraz krzywej czasu trwania leczenia apalutamidem dopasowanej do danych z badania *TITAN* (szczegóły w dokumencie *AE Erleada 2021*).

Tabela 13. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział procentowy (w liczbie nowych pacjentów)		
Leczenie standardowe (wyłącznie ADT)	80%	65%
Apalutamid + ADT (APA+ADT)	20%	35%
Liczba nowych pacjentów		
Leczenie standardowe (wyłącznie ADT)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Erleada (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDAKTOWANE]

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Apalutamid + ADT (APA+ADT)	■	■
Liczba rocznych pacjento-terapii w programie leczenia apalutamidem		
Apalutamid + ADT (APA+ADT)	■	■

Alternatywną liczebność populacji docelowej testowano w ramach analizy wrażliwości oraz wariantów skrajnych – minimalnego i maksymalnego (zob. Rozdział 3.5).

3.5 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów rynkowych, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy.

Kluczowym „niepewnym” parametrem związanym z oszacowaniem liczby leczonych apalutamidem są prognozowane udziały apalutamidu w rynku mHSPC, w związku z czym warianty skrajne skonstruowano w oparciu o alternatywne prognozy udziałów.

- w wariantcie minimalnym założono udziały niższe o 25% względem udziałów podstawowych;
- w wariantcie maksymalnym założono udziały wyższe o 25% względem udziałów podstawowych.

Zestawienie rocznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie apalutamidem w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym zamieszczono w poniższej tabeli (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Wariant	Parametr	Liczba nowych pacjentów na APA+ADT	Źródło
Podstawowy (najbardziej prawdopodobny)	Udział APA: Rok 1: 20% Rok 2: 35%	■ ■	Założenia analizy podstawowej omówiono szczegółowo w Rozdziale 3.1
Minimalny	Udział APA: Rok 1: 15,0% Rok 2: 26,3%	■ ■	Założenie własne
Maksymalny	Udział APA: Rok 1: 25,0%	■ ■	Założenie własne

Wariant	Parametr	Liczba nowych pacjentów na APA+ADT	Źródło
	Rok 2: 43,8%		

Wyniki analizy w wariantach: minimalnym i maksymalnym przedstawiono w Rozdziale 6.3.

4 Analiza kosztów

W modelu wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- 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 przerzutów,
- koszty opieki terminalnej.

Koszty leczenia pojedynczego pacjenta modelowano w rocznych cyklach, tj. w każdym roku rozważanego horyzontu pacjentom naliczono roczne koszty zależne od liczby lat od rozpoczęcia terapii. Koszty w kolejnych latach oszacowano analogicznie jak w modelu ekonomicznym, wykorzystując podstawowe krzywe czasu do zakończenia leczenia (*AE Erleada 2021*). Wykorzystanie kosztów pochodzących z modelu było uzasadnione faktem, że istotną składową kosztu w rozważanym wskazaniu stanowią koszty dalszego aktywnego leczenia w stadium przerzutowym (mCRPC). Jako że czas do wystąpienia przerzutów różni się pomiędzy poszczególnymi pacjentami, precyzyjne oszacowanie odsetków chorych w stadium przerzutowym i w efekcie kosztów leczenia mCRPC w kolejnych latach wymagało modelowania przebiegu choroby z uwzględnieniem parametrów skuteczności klinicznej (rPFS).

W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów kosztowych wykorzystanych w analizie kosztów; szczegółowe omówienie kosztów jednostkowych przedstawiono w metodyce analizy ekonomicznej (*AE Erleada 2021*),

Tabela 15. Zestawienie parametrów analizy kosztów (zgodnie z analizą podstawową CUA).

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Zużycie zasobów i koszty jednostkowe		
Czas do zakończenia leczenia, APA+ADT	Model Weibulla, parametry:	

Erleada (apalutamid)

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

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
	Lambda: 0,0253 Gamma: 0,7208	
Czas do zakończenia leczenia, PBO+ADT	Model Weibulla, parametry: Lambda: 0,0129 Gamma: 1,1647	[REDACTED]
Roczny koszt apalutamidu (w dawce planowej)	[REDACTED]	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)	[REDACTED]	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)	[REDACTED]	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)	[REDACTED]	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. AE Erleada 2021)	zob. AE Erleada 2021
Roczny koszt diagnostyki w programie leczenia apalutamidem	2 758,08 zł	Zał. 1l 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. AE Erleada 2021)	zob. AE Erleada 2021
Koszt jednorazowy opieki terminalnej	10 423,26 zł	Na podstawie AE Zytiga 2015

Zestawienie rocznych kosztów – całkowitych (wszystkie uwzględnione kategorie) oraz ponoszonych na refundację produktu Erleada – liczonych w kolejnych latach od rozpoczęcia leczenia APA+ADT i ADT, zamieszczono w poniższej tabeli (bardziej szczegółową strukturę kosztów przedstawiono w załączonym arkuszu kalkulacyjnym, zakładka „BIM calculation”). Ze względu na przyjęty horyzont analizy wpływu na

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

budżet, przedstawione koszty obejmują okres maksymalnie pierwszych dwóch lat od rozpoczęcia terapii.

Tabela 16. Roczne koszty leczenia APA+ADT i ADT.

Kategoria kosztu	Strategia leczenia	Koszty roczne (lata od rozpoczęcia leczenia) [zł]	
		Rok 1	Rok 2
Koszt całkowity	APA+ADT (z RSS)	████████	████████
	APA+ADT (bez RSS)	████████	████████
	ADT	23 661,79 zł	31 675,38 zł
Koszt refundacji Erleada	APA (z RSS)	████████	████████
	APA (bez RSS)	████████	████████

Przedstawione koszty uwzględniają śmiertelność pacjentów, w związku z czym w analizie wpływu na budżet nie było konieczne dodatkowe korygowanie (zmniejszanie) liczebności populacji w kolejnych latach leczenia. Przykładowo, wydatki płatnika w drugim roku obliczono jako sumę iloczynu liczby pacjentów włączonych do leczenia w drugim roku i średniego kosztu leczenia w pierwszym roku oraz iloczynu liczby pacjentów włączonych do leczenia w pierwszym roku i średniego kosztu leczenia w drugim roku.

5 Zestawienie tabelaryczne parametrów modelu

Poniżej przedstawiono zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań wpływu na budżet płatnika refundacji produktu Erleada. Szczegółowe oszacowania zamieszczono we wcześniejszych rozdziałach analizy.

Tabela 17. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Erleada.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku	Rok 1: ██████ (populacja zastana + nowo zdiagnozowani)	Rok 2: ██████ (nowo zdiagnozowani)	Prognoza własna Szczegóły w Rozdziale 3.1
Struktura rynku w scenariuszu istniejącym	ADT: 100%		Zgodnie z obecnym statusem refundacyjnym Szczegóły w Rozdziale 3.4.1
Struktura rynku w scenariuszu nowym*	APA+ADT: 20% (Rok 1), 35% (Rok 2) ADT: 80% (Rok 1), 65% (Rok 2)		Prognoza ekspertów Szczegóły w Rozdziale 3.4.2
Koszty roczne (kolejne lata od rozpoczęcia leczenia)	APA+ADT	Zob. Tabela 16	Model ekonomiczny Erleada (AE Erleada 2021)
	ADT	Zob. Tabela 16	Model ekonomiczny Erleada (AE Erleada 2021)
Horyzont czasowy BIA	2 lata (01.2022-12.2023)		Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016

Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Stopa dyskontowania kosztów	Brak dyskontowania	Wytyczne AOTMiT 2016

* udziały liczone w % pacjentów rozpoczynających leczenie

6 Wyniki analizy wpływu na budżet

6.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Tabela 18 przedstawia wyniki oszacowania aktualnych rocznych wydatków płatnika ponoszonych na leczenie pacjentów w rozważanym stanie klinicznym na rok 2021. Kalkulację przeprowadzono przy założeniu liczebności populacji docelowej na poziomie [REDACTED] chorych, tj. chorobowości mHSPC [REDACTED] oszacowanej na rok 2021 (metodykę wyznaczenia chorobowości opisano w Rozdziale 3.1), zachowując pozostałe założenia scenariusza istniejącego.

Tabela 18. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych w populacji docelowej.

Kategorie kosztów	Aktualne wydatki płatnika [zł]
Koszt całkowity, w tym:	[REDACTED]
Koszt leczenia mHSPC (ADT)	[REDACTED]
Koszt monitorowania choroby w stanie mHSPC	[REDACTED]
Koszt leczenia AEs	[REDACTED]
Koszt w stanie mCRPC	[REDACTED]

Szacuje się, że aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń wynoszą [REDACTED] wydatków przypada na leczenie po wystąpieniu przerzutów odległych.

6.2 Wariant podstawowy

6.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 19 przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w wariacie z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Erleada (apalutamid) | w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [REDACTED]

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

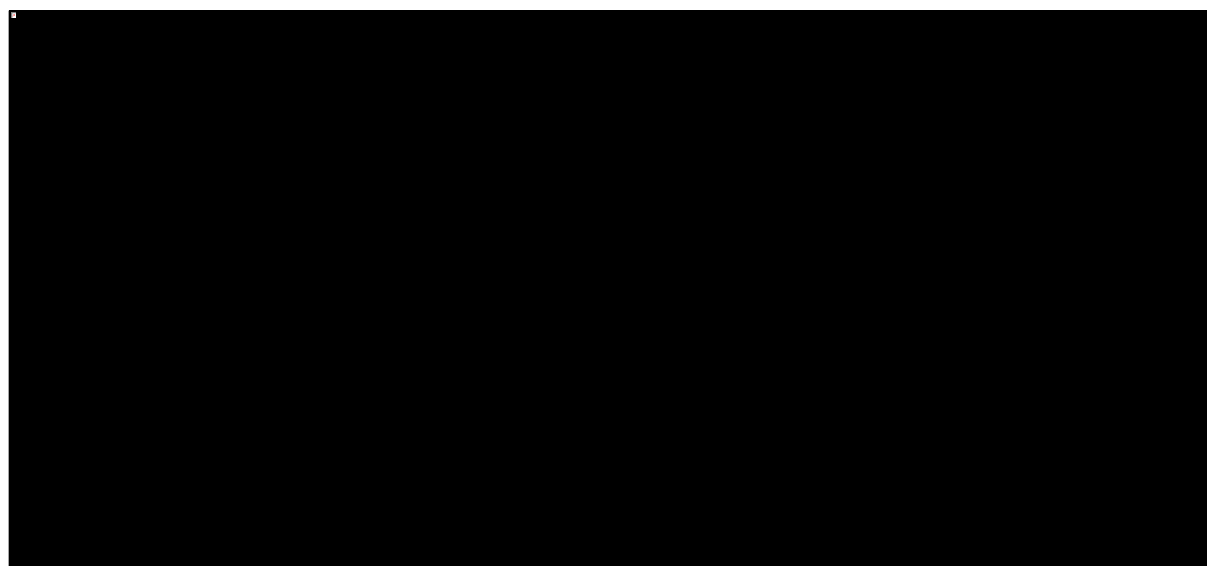
Scenariusz	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację produktu Erleada [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

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

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

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej (zob. Wykres 4).

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS.



Szczegółowa struktura wydatków w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego jest dostępna w wersji elektronicznej modelu. W szczególności, w efekcie opóźnienia występowania progresji do stadium oporności na kastrację podczas terapii apalutamidem, w scenariuszu nowym uzyskiwane są oszczędności w kosztach leczenia systemowego mCRPC w wysokości średnio [REDACTED] rocznie w latach 2022-2023.

6.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Wyniki analizy w wariacie bez uwzględniania RSS dla produktu leczniczego Erleada przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.

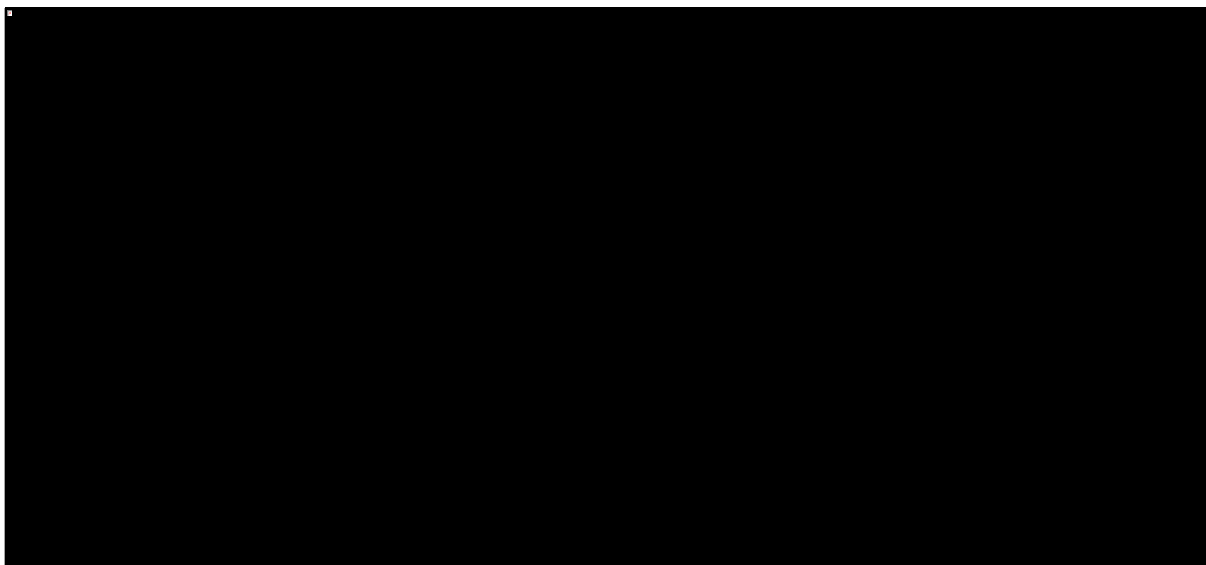
Scenariusz	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację produktu Erleada [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej (zob. Wykres 5).

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS.



Szczegółowa struktura wydatków w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego jest dostępna w wersji elektronicznej modelu.

Prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Erleada w scenariuszu nowym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Erleada w scenariuszu nowym; wariant podstawowy.

Wariant	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Podstawowy	■	■

Spodziewane zapotrzebowanie na produkt Erleada 60 mg, 120 tabletek powlekanych wyniesie w kolejnych rozważanych rocznych przedziałach czasowych, odpowiednio ■ opakowań.

6.3 Wyniki analizy wpływu na budżet: warianty skrajne – minimalny i maksymalny

6.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Erleada, przedstawia kolejno Tabela 22 i Tabela 23.

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Scenariusz	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Erleada [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Scenariusz	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	████████	████████
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████
Wydatki na refundację produktu Erleada [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	████████	████████
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	████████	████████

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym, kolejno o ██████████

Prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Erleada w scenariuszu nowym w wariantach skrajnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Erleada w scenariuszu nowym; warianty skrajne.

Wariant	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Minimalny	████	████

Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormonoterapię, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej

Wariant	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Maksymalny	■	■

6.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki BIA w wariantach: minimalnym i maksymalnym, z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Erleada, przedstawia kolejno Tabela 25 i Tabela 26.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Scenariusz	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki na refundację produktu Erleada [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Scenariusz	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
Całkowite wydatki w populacji docelowej [zł]		
Scenariusz istniejący	■	■
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■
Wydatki na refundację produktu Erleada [zł]		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	■	■
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	■	■

Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego, odpowiednio w wariantcie minimalnym i maksymalnym, kolejno o ■

Erleada (apalutamid)

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

6.4 Analiza wrażliwości

Tabela 27 przedstawia zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości. Analiza wrażliwości dotyczy założeń oraz kalkulacji kosztów przedstawionych w ramach analizy podstawowej wpływu na budżet. Założenia odnoszące się do zapadalności na RGK testowano w ramach analizy wariantów skrajnych (zob. Rozdział 6.3).

Tabela 27. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Numer wariantu AW	Parametr	Ustawienie w analizie podstawowej	Ustawienie w analizie wrażliwości	Komentarz / uzasadnienie wartości przyjętych w analizie wrażliwości
1	Cena Erleada	Cena hurtowa brutto (urzędowa): [REDACTED]	-10% ceny podstawowej (z RSS – efektywnej; bez RSS – urzędowej)	Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku
2		Cena efektywna (brutto): [REDACTED]	+10% ceny podstawowej (z RSS – efektywnej; bez RSS – urzędowej)	Założenie arbitralne dotyczące zmienności cen zbytu netto. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w ramach analizy wrażliwości powinno się także testować różne warianty cenowe dla ocenianego leku
3	Średnia dawka apalutamidu	Rzeczywista (z uwzględnieniem RDI = [REDACTED])	Planowa (RDI = 100%)	Wariant skrajny zakładający brak konieczności modyfikacji dawki i przerw w leczeniu
4	Czas trwania dalszego leczenia (mCRPC)	Przez cały okres przebywania w stanie mCRPC	W oparciu o dane z literatury	Wariant alternatywny
5	Uwzględnienie populacji zastanej (chorobowości)	Tak	Nie	Wariant alternatywny
6	Uwzględnienie wydatków na leczenie mCRPC	Tak	Nie	Wariant alternatywny
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie TITAN (Chi 2019)
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie ENZAMET (Davis 2019)

Wyniki AW przedstawiono w Rozdziałach 6.4.1 (analiza z uwzględnieniem RSS dla apalutamidu) i 6.4.2 (analiza bez uwzględnienia RSS).

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

6.4.1 Analiza wrażliwości z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 28 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS dla produktu leczniczego Erleada. Dla każdego z testowanych wariantów AW przedstawiono kolejno:

- inkrementalne roczne wydatki płatnika wynikające z realizacji scenariusza nowego,
- prognozowane roczne wydatki płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Erleada w scenariuszu nowym.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Nr	Parametr	Składowa wyniku	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
0	Analiza podstawowa	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
1	Cena Erleada -10%	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
2	Cena Erleada +10%	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
3	Planowa dawka apalutamidu	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
4	Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
5	Pominięcie populacji zastanej	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████

Erleada (apalutamid)

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

Nr	Parametr	Składowa wyniku	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
6	Pominięcie wydatków na leczenie mCRPC	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
7	██████████	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
8	██████████	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████

6.4.2 Analiza wrażliwości bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 29 przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariancie bez RSS dla produktu leczniczego Erleada. Dla każdego z testowanych wariantów AW przedstawiono kolejno:

- inkrementalne roczne wydatki płatnika wynikające z realizacji scenariusza nowego
- prognozowane roczne wydatki płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Erleada w scenariuszu nowym.

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.

Nr	Parametr	Składowa wyniku	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
0	Analiza podstawowa	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
1	Cena Erleada -10%	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
2	Cena Erleada +10%	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████

Erleada (apalutamid)

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

Nr	Parametr	Składowa wyniku	Rok 1 (2022 r.)	Rok 2 (2023 r.)
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
3	Planowa dawka apalutamidu	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
4	Alternatywny czas trwania leczenia mCRPC	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
5	Pominięcie populacji zastanej	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
6	Pominięcie wydatków na leczenie mCRPC	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
7	██████████	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████
8	██████████	Wydatki inkrementalne [zł]	██████	██████
		Refundacja: Erleada [zł]	██████	██████

Erleada (apalutamid)

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

6.5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania produktu Erleada w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady zdefiniowane w opisie projektu programu lekowego (*Program Erleada 2020*).

7 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Erleada ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Erleada ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 30).

Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Erleada.

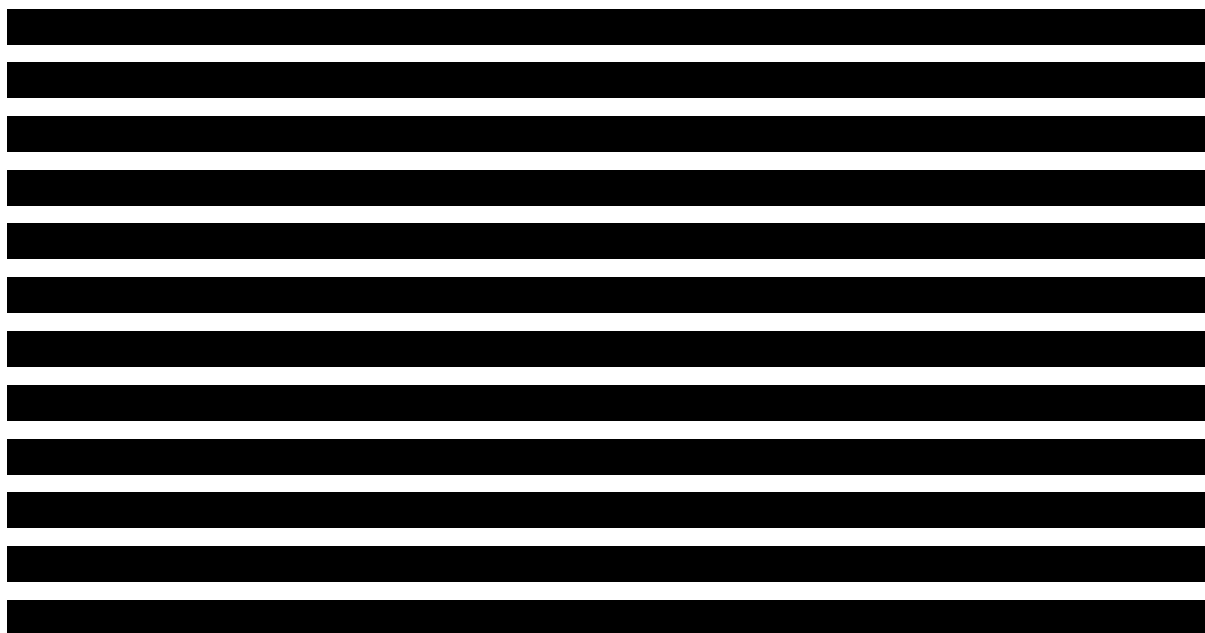
Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie

Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

8 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Erleada (apalutamid) w ramach programu leczenia dorosłych mężczyzn z przerzutowym, wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego, u których stosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie.

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wydatki świadczeniobiorców związane z leczeniem i monitorowaniem CRPC ograniczają się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki ADT, refundowane za odpłatnością ryczałtową; ponadto, ADT stosuje się ciągle w ramach każdej technologii opcjonalnej, w związku z czym nie stanowią one znaczących kosztów różniących. Z tego względu uznano za uzasadnione pominięcie perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców (PPP+P), uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.



Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Erleada spowoduje wzrost wydatków płatnika o ok. [REDAKTOWANE] w drugim roku horyzontu czasowego, odpowiadającego pierwszemu okresowi refundacji apalutamidu (2022-2023 r.), przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu RSS. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane z kosztem nabycia produktu Erleada, który stanowi terapię dodaną do ADT, tj. aktualnego standardu leczenia mHSPC. Warto zaznaczyć, że dodatkowy koszt związany z refundacją apalutamidu będzie częściowo rekompensowany przez oszczędności wynikające z opóźnienia czasu do wprowadzenia systemowego leczenia choroby odpornej na kastrację (CRPC). W badaniu *TITAN*, dodanie apalutamidu do ADT prowadziło do istotnego opóźnienia wystąpienia progresji radiologicznej (hormonoporności), dzięki czemu – zwłaszcza w pierwszych latach leczenia – możliwe jest uniknięcie wysokich kosztów leczenia mCRPC w obowiązującym programie lekowym z udziałem octanu abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223.

Analiza wrażliwości wskazuje na stabilność wniosków z wariantu podstawowego: w każdym roku refundacji należy oczekiwać wzrostu nakładów płatnika, a zmiana inkrementalnych wydatków płatnika oraz wydatków na refundację apalutamidu względem wariantu podstawowego nie przekracza 40% (z RSS) / 20% (bez RSS) w horyzoncie dwuletnim w żadnym ze scenariuszy AW.

Największy wzrost wydatków płatnika (o 20% w horyzoncie dwuletnim w analizie z RSS i o 9% w analizie bez RSS) zaobserwowano w wariantcie bez uwzględniania oszczędności związanych z opóźnieniem wystąpienia oporności na kastrację (i wprowadzeniem kosztownego leczenia mCRPC), natomiast największy spadek (o 22-23% z RSS i bez RSS) w wariantcie z pominięciem populacji zastanej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- W niniejszej analizie oceniono wpływ na budżet decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid). Należy jednak zauważyć, że w najbliższym czasie możliwa jest rejestracja w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu produktów leczniczych Xtandi (enzalutamid) oraz Nubeqa (darolutamid). Nie można zatem wykluczyć, że w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Erleada, również inne leki zostaną objęte finansowaniem w ramach programów lekowych. Można oczekiwać, że w przypadku wprowadzeniu jednoczesnej refundacji tych

leków populacja docelowa stosująca w rzeczywistości produkt Erleada będzie znacznie mniejsza niż populacja oszacowana w niniejszej analizie. W takiej sytuacji rzeczywisty wpływ na budżet wprowadzenia refundacji apalutamidu może być niższy od przedstawionego w analizie.

- Prognozy przyszłych udziałów apalutamidu oparto o oszacowania ekspertów klinicznych przedstawione na potrzeby wcześniejszej analizy dotyczącej zastosowania produktu Erleada we wskazaniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (*BIA Erleada 2019*). Jakkolwiek istnieje bardzo duże podobieństwo obu populacji docelowych dla apalutamidu, jednakże nie uzyskano prognoz dotyczących udziałów tego leku ściśle we wnioskowanej populacji mHSPC, co stanowi pewne ograniczenie analizy.
- Koszty w niniejszej analizie oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu mHSPC, wykonane na potrzeby analizy ekonomicznej oceniającej efektywność kosztów apalutamidu we wnioskowanym wskazaniu (*AE Erleada 2021*). W szczególności, w momencie wystąpienia przerzutów odległych pacjentom naliczany jest jednorazowo uśredniony koszt dalszych linii leczenia mCRPC. Ponieważ leczenie to może być rozłożone w czasie nawet na kilka lat, zastosowane podejście może prowadzić do przeszacowania kosztów mCRPC w pierwszych latach horyzontu BIA.

9 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wskazała, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid) wiązałaby się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, przy dodatkowym efekcie zdrowotnym uzyskiwanym w populacji docelowej, wynikającym z wyższej skuteczności apalutamidu stosowanego w połączeniu z terapią deprywacji androgenów (APA+ADT) względem obecnie stosowanej ADT (*AKL Erleada 2020*).

Wzrost wydatków płatnika publicznego związany z kosztem refundacji produktu Erleada jest częściowo rekompensowany przez oszczędności na kosztach leczenia choroby w stadium mHSPC, co jest efektem opóźnienia wystąpienia oporności na kastrację w wyniku dodania apalutamidu na aktualnego standardu leczenia (ADT).

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Piśmiennictwo

- AE Erleada 2021** [redacted]. Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [redacted]. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- 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)
- AKL Erleada 2020** [redacted]. Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [redacted]. Analiza kliniczna. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Alhanafy 2018** Alhanafy AM, Zanaty F, Ibrahim R, Omar S. Prognostic Factors for Hormone Sensitive Metastatic Prostate Cancer: Impact of Disease Volume. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Apr 27;19(4):1113-1118.
- 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/>
- APD Erleada 2021** [redacted]. Erleada (apalutamid) w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego, wrażliwego na hormonoterapię w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej [redacted]. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2021.
- Armstrong 2019** Armstrong AJ, Szmulewicz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10;37(32):2974-2986.
- BIA Erleada 2019** Kaczor MP i wsp. Erleada (apalutamid) w leczeniu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Analiza wpływu na budżet. Aestimo s.c. Kraków, 2019.
- Buelens 2018** Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol.* 2018 Apr;36(4):158.e13-158.e20.
- Chen 2014** Chen R, Ren S; Chinese Prostate Cancer Consortium, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH, Naito S, Matsuda T, Kehinde E, Kural A, Chiu JY, Umbas R, Wei Q, Shi X, Zhou L, Huang J, Huang Y, Xie L, Ma L, Yin C, Xu D, Xu K, Ye Z, Liu C, Ye D, Gao X, Fu Q, Hou J, Yuan J, He D, Pan T, Ding Q, Jin F, Shi B, Wang G, Liu X, Wang D, Shen Z, Kong X, Xu W, Deng Y, Xia H, Cohen AN, Gao X, Xu C, Sun Y. Prostate cancer in Asia: A collaborative report. *Asian J Urol.* 2014 Oct;1(1):15-29.
- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Gomes AJPDS, Given R, Soto AJ, Merseburger AS, Ozguroglu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, Mccarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *New Engl J Med* 2019; 381(1):13-24

- ChPL Erleada** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada (apalutamid) 27/01/2020 Erleada - EMEA/H/C/004452 - II/0001 z dnia 18.02.2020 r., dostępna pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Davis 2019** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131.
- 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 01/12/2020** Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2020 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 chemioterapia. Dostępny pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7861.html>
- Gierczyński 2015** Gierczyński J, Lech-Marańda E, Gałązka-Sobotka M, Gryglewicz J, Didkowska J, Wojciechowska U, Warzocha K. Wyzwania systemowe stojące przed hematologią onkologiczną w aspekcie starzejącego się społeczeństwa w Polsce. *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 293–300.
- Gravis 2015** Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Culine S, Mourey L, Beuzebec P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K; GETUG. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):256-62.
- Iacovelli 2018** Iacovelli R, Ciccarese C, Mosillo C, Bimbatti D, Fantinel E, Stefani L, Simbolo M, Romano M, Mazzarotto R, Brunelli M, Bria E, Scarpa A, Lawlor RT, Artibani W, Tortora G. Comparison Between Prognostic Classifications in De Novo Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. *Target Oncol.* 2018 Oct;13(5):649-655.
- James 2016** James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163-77.

- KRN 2021** Krajowy Rejestr Nowotworów – raporty.
<http://onkologia.org.pl/raporty/>
- Marteau 2014** Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinot J, Flinois A, LE Cleac'h JY. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. Value Health. 2014 Nov;17(7):A619.
- MPZ 2015** Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski, 2015. <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne-i-onkologiczne/>
- MPZ 2018** Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii 2018. <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne-i-onkologiczne/>
- 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Parker 2018** Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, Ritchie AWS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Dearnaley DP, Gillessen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Mason MD, Matheson D, Millman R, Russell JM, Thalmann GN, Amos CL, Alonzi R, Bahl A, Birtle A, Din O, Douis H, Eswar C, Gale J, Gannon MR, Jonnada S, Khaksar S, Lester JF, O'Sullivan JM, Parikh OA, Pedley ID, Pudney DM, Sheehan DJ, Srihari NN, Tran ATH, Parmar MKB, Sydes MR; Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.
- Program Erleada 2020** Opis projektu programu lekowego: "Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)". Materiały otrzymane od wnioskodawcy.
- Raport Alivia 2017** Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych w Polsce na tle aktualnej wiedzy medycznej. PEX Pharma Sequence, 2017.
<https://www.alivia.org.pl/raport2017/>
- 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.
- 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.

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Erleada.....	13
Tabela 2. Wnioskowana cena leku Erleada 120 tabl. × 60 mg (apalutamid).....	15
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada.	15
Tabela 4. Liczba nowych zachorowań na RGK oraz odsetek pacjentów w stadium pierwotnie przerzutowym w poszczególnych województwach – stan na 2012 rok (MPZ 2015).....	21
Tabela 5. Dane dotyczące ilorazu współczynników epidemiologicznych oraz odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium pierwotnie przerzutowym dla wybranych krajów.	23
Tabela 6. Prognoza odsetka pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym w Polsce w 2022 r.	24
Tabela 7. Podział pacjentów według występowania przerzutów odległych w momencie diagnozy (TITAN, ARCHES, ENZAMET).	25
Tabela 8. Odsetek pacjentów [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]	26
Tabela 9. Liczebność populacji docelowej w pierwszym roku analizy (2022 r.).....	29
Tabela 10. Podsumowanie liczebności populacji docelowej [REDAKTOWANE] dla apalutamidu.	30
Tabela 11. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	32
Tabela 12. Prognozowane przez ekspertów udziały APA+ADT w okresie dwóch lat po objęciu refundacją produktu Erleada.	33
Tabela 13. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	33
Tabela 14. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.	34
Tabela 15. Zestawienie parametrów analizy kosztów (zgodnie z analizą podstawową CUA).	35
Tabela 16. Roczne koszty leczenia APA+ADT i ADT.	37
Tabela 17. Zestawienie parametrów analizy wpływu na budżet dla produktu leczniczego Erleada.	37
Tabela 18. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ponoszonych w populacji docelowej.....	38
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.	39
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.	40
Tabela 21. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Erleada w scenariuszu nowym; wariant podstawowy.....	41
Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.	42
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, z RSS dla produktu leczniczego Erleada.....	42
Tabela 24. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań produktu Erleada w scenariuszu nowym; warianty skrajne.	42
Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant minimalny, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.....	43
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant maksymalny, bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.	43

Tabela 27. Zestawienie parametrów i założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.	45
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości; wariant z RSS dla produktu leczniczego Erleada.	46
Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości; wariant bez RSS dla produktu leczniczego Erleada.	47
Tabela 30. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Erleada.	49

Spis Wykresów

Wykres 1. Zachorowalność na raka gruczołu krokowego – dane historyczne oraz prognoza (<i>KRN 2021</i>).	20
Wykres 2. Współczynniki śmiertelności, zachorowalności oraz ich iloraz – dane historyczne oraz prognoza (<i>KRN 2021</i>).	24
Wykres 3. Krzywa czasu po progresji PSA (ramię ADT/placebo) oraz dopasowany model wykładniczy (CSR dla badania TITAN, dane poufne dostarczone przez Wnioskodawcę).	28
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy z RSS.	39
Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet; wariant podstawowy bez RSS.	41