

Analiza Ekonomiczna

Akeega (niraparib + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego
z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną),
u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. [REDACTED]
Tel. kom. [REDACTED]
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.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA EKONOMICZNA	15
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny	16
2.1 Populacja	17
2.2 Oceniana interwencja.....	17
2.3 Komparatory.....	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Akeega i wnioskowane warunki objęcia refundacją	20
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	24
3.1 Metodyka.....	24
3.1.1 Cel	24
3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	24
3.1.3 Źródła danych wtórnych.....	24
3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	25
3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	25
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA.....	26
4 Metodyka analizy ekonomicznej	28
4.1 Strategia analityczna.....	28
4.2 Technika analityczna.....	29
4.3 Perspektywa analizy.....	31
4.4 Horyzont czasowy	31
4.5 Długość cyklu modelu	31
4.6 Dyskontowanie	31
4.7 Struktura modelu ekonomicznego.....	32
4.8 Parametry kliniczne modelu (CUA)	34
4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej.....	34
4.8.2 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby radiograficznej (rPFS)	34
4.8.2.1 Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych	38

4.8.2.2	Indywidualne dopasowanie modeli parametrycznych.....	39
4.8.2.3	Modelowanie z wykorzystaniem hazardu względnego.....	41
4.8.2.4	Model łączony KM + model parametryczny	42
4.8.2.5	Krzywe czasu rPFS przyjęte w modelu	42
4.8.3	Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS).....	43
4.8.3.1	Indywidualne dopasowanie modeli parametrycznych.....	46
4.8.3.2	Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych	48
4.8.3.3	Modelowanie z wykorzystaniem hazardu względnego.....	50
4.8.3.4	Łączona krzywa Kaplana-Meiera z modelem parametrycznym	50
4.8.3.5	Krzywe czasu przeżycia całkowitego przyjęte w analizie	51
4.8.4	Czas leczenia	52
4.8.4.1	Modelowanie na podstawie czasu do zakończenia leczenia TTTD	55
4.8.4.2	Leczenie do momentu progresji	58
4.8.4.3	Krzywe TTTD przyjęte w wariancie podstawowym.....	58
4.9	Użyteczności stanów zdrowia (CUA).....	59
4.9.1	Przegląd systematyczny użyteczności	60
4.9.2	Jakość życia pacjentów w badaniu <i>MAGNITUDE</i>	68
4.9.3	Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.....	68
5	Analiza kosztów	71
5.1	Koszty jednostkowe leków.....	72
5.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia.....	74
5.3	Koszty podania leczenia	76
5.4	Koszty diagnostyki i monitorowania	78
5.5	Dalsze linie leczenia	79
5.6	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	81
5.7	Koszty opieki końca życia	83
6	Walidacja modelu.....	84
6.1	Walidacja wewnętrzna modelu	84
6.2	Walidacja konwergencji.....	85
6.2.1	Walidacja zewnętrzna	85
7	Zestawienie parametrów modelu	87
7.1	Analiza podstawowa	87
7.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	90

7.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	90
7.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	91
7.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	93
8	Wyniki analizy podstawowej	93
8.1	Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)	94
8.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	95
8.1.1	Wariant bez uwzględnienia RSS	95
8.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA)	96
8.2.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	96
8.2.1.1	Analiza inkrementalna – z uwzględnieniem RSS	100
8.2.1.1	Analiza inkrementalna – bez uwzględnienia RSS	100
8.3	Wyniki analizy progowej (CMA, CUA)	101
9	Wyniki analizy wrażliwości	101
9.1	Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb).....	101
9.2	Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności	104
9.2.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (NIR+AAP vs AAP)	105
9.2.1	Deterministyczna analiza wrażliwości (NIR+AAP vs ENZ)	115
9.3	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).....	126
9.3.1	Niraparyb + AAP vs Placebo + AAP	126
9.3.2	Niraparyb + AAP vs Enzalutamid	129
9.3.1	Zbiórce porównanie analizy probabilistycznej	132
10	Ograniczenia analizy	135
11	Dyskusja	137
12	Wnioski końcowe	141
13	Załączniki.....	142
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	142
13.2	Tablice trwania życia	143
13.3	Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów	145
13.4	Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu	147
	Spis Tabel	148
	Spis Wykresów	151
	Piśmiennictwo	153

Wykaz skrótów

AA	Octan abirateronu
AAP	Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem
AAP	Placebo w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
ADT	Terapia deprywacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (z ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARPIs	Inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od androgenów (z ang. <i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>)
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne (z ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CPI	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	Enzalutamid
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ibPFS	<i>imaging-based progression-free survival</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
KM	Krzywa Kaplana-Meier'a
LY	Lata życia (z ang. <i>Life Years</i>)
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (z ang. <i>Metastasis-Free Survival</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIR+AAP	Niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
nmCRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów odległych (z ang. <i>Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer</i>)
OLA	Olaparyb
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p	Współczynnik istotności statystycznej
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PFS2	Przeżycie wolne od progresji 2 (z ang. <i>Progression-Free Survival 2</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (z ang. <i>Radiographic Progression-Free Survival</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

SoC	Standardowa opieka zdrowotna (z ang. <i>Standard of care</i>)
TTTD	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Discontinuation</i>)
VBA	<i>Visual Basic Application</i>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (schemat NIR+AAP) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Janssen Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktów leczniczych:

- Akeega, 50 mg/500 mg, tabletki powlekane (kod GTIN: 05413868122442),
- Akeega, 100 mg/500 mg, tabletki powlekane (kod GTIN: 05413868122459),

we wskazaniu leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z obecnymi mutacjami genów BRCA1/2 w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano

standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych (okres wolny od radiologicznej progresji choroby – rPFS, okres po wystąpieniu progresji choroby, zgon).

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD Akeega 2023), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli mężczyźni chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z mutacjami genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, pozostający w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-1 wg skali ECOG.

Rozważana populacja jest zgodna z wnioskowanym programem lekowym, jak również populacją rejestracyjnego badania klinicznego RCT III fazy *MAGNITUDE*, porównującego niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem oraz octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (schemat NIR+AAP) w leczeniu raka gruczołu krokowego, według schematu opisanego we wnioskowanym programie lekowym.

Jako komparatory (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto terapię skojarzoną octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem (AAP), monoterapię enzalutamidem i monoterapię olaparybu.

W modelu uwzględniono punkty końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności terapii onkologicznych: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiologicznie i jakość

życia (mierzoną za pomocą użyteczności stanów zdrowia).

Ze względu na brak wykazania różnic w analizie klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania z olaparybem przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Z kolei dla porównania z AAP i enzalutamidem zastosowano technikę kosztów-użyteczności (CUA). Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowym efektem zdrowotnym, przyjętym w ramach analizy kosztów-efektywności, stanowiły zyskane lata życia (LY).

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa schematów NIR+AAP i AAP, jak również użyteczności stanów zdrowia w stanie rPFS pochodziły z badania klinicznego III fazy z randomizacją *MAGNITUDE*. W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji i uwzględnionego w analizie komparatora, co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia. Porównanie NIR+AAP z enzalutamidem oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą analizy sieciowej, w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (*AKL Akeega 2023*).

Modelowanie przeżycia czasu całkowitego i wolnego od progresji choroby potwierdzonej radiologicznie oraz czasu leczenia przeprowadzono poprzez modelowanie parametrycznych modeli: Weibull'a, log-logistyczny, wykładniczy, Gompertz'a, uogólniony gamma, gamma i log-normalny do indywidualnych danych z poziomu pacjenta z badania *MAGNITUDE*.

W modelu przyjęto horyzont dożywotni (obejmujący 35 lat od rozpoczęcia leczenia). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na

minimalne koszty ponoszone przez pacjenta odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego porównania z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, comiesięczne raporty Departamentu Gospodarki Lekami o średnim koszcie rozliczenia wybranych substancji czynnych oraz odnalezionych danych przetargowych. W analizie CMA uwzględniono jedynie koszty związane z nabyciem i podaniem leków, koszty diagnostyki, monitorowania i testowania genetycznego oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie CUA uwzględniono koszty nabycia i podania leków, wykonania testów genetycznych, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem porównywalnych interwencji, a także koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby oraz paliatywnej opieki końca życia.

Ceny jednostkowe opakowań produktu Akeega ustalono na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy dotyczących wnioskowanych warunków refundacji. W wariancie z uwzględnieniem RSS, przyjęto obowiązywanie instrumentu dzielenia ryzyka [REDACTED].

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania schematu NIR+AAP we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza minimalizacji kosztów

Wariant z uwzględnieniem RSS

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2 w 2-lentim horyzoncie czasowym oszacowano na [REDACTED] zł w ramieniu NIR+AAP oraz **426 807 zł** w ramieniu olaparybu. Koszt leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem [REDACTED] zł w porównaniu do terapii olaparybem.

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wykonanej analizy minimalizacji kosztów. Zakres zmienności kosztów inkrementalnych między terapią NIR+AAP i monoterapią olaparybem zawierał się w przedziale między [REDACTED] zł a [REDACTED] zł.

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym analizy bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), średni całkowity koszt leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2 w 2-lentim horyzoncie czasowym oszacowano na [REDACTED] zł w ramieniu NIR+AAP. Koszt leczenia niraparybem w połączeniu z octanem

abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem [REDACTED] zł w porównaniu do terapii olaparybem.

Analiza kosztów-użyteczności

Wariant z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla wnioskowanej technologii w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS wynosi:

- [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z placebo+AAP,
- [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z enzalutamidem.

Uzyskane wartości ICUR znajdują się [REDACTED] progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (190 380 zł/QALY).

Zastosowanie schematu NIR+AAP zamiast opcjonalnych interwencji skutkuje uzyskaniem istotnych korzyści klinicznych w postaci dodatkowych QALY: **1,16 QALY** w porównaniu z AAP oraz **1,03 QALY** w porównaniu z enzalutamidem.

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, koszty w ramieniu NIR+AAP [REDACTED] zł (z [REDACTED] zł w wariantcie z RSS). Przekłada się to na odpowiednio wyższe koszty inkrementalne względem wszystkich komparatorów. Wartości wskaźników ICUR w porównaniu z terapią placebo + AAP i enzalutamidem znajdują się [REDACTED] progu opłacalności (odpowiednio [REDACTED] zł/QALY i [REDACTED] zł/QALY).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających

z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2024), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości

Analiza minimalizacji kosztów – scenariuszowa AW

We wszystkich testowanych scenariuszach w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości terapia schematem NIR+AAP była strategią bardziej kosztowną od monoterapii olaparybem, zarówno w wariancie uwzględniającym jak i nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Zmiana kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego wahała się między -56% a +93%. Największy wzrost uzyskano w scenariuszu zakładającym podanie leków zgodnie z planowanym dawkowaniem (inkrementalny koszt równy ██████ zł).

W wariancie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka uzyskane inkrementalne wyniki różniły się względem wariantu podstawowego w przedziale od -23% do +46%.

Analiza kosztów-użyteczności – jednokierunkowa analiza wrażliwości

Największe odchylenie wartości ICUR w porównaniu z AAP uzyskano przy zmianie stopy dyskontowania efektów, gdzie różnica względem wariantu podstawowego mieściła się w przedziale między -22% a +10% w wariancie z RSS oraz w przedziale -23% - +11% w wariancie bez RSS.

W porównaniu z enzalutamidem największą wrażliwość wyników uzyskano przy zmianie

dyskontowania efektów (zmiana wyników od -24% do +11%) w wariancie z RSS oraz przy zmianie ceny jednostkowej enzalutamidu. W pozostałych wariantach, za wyjątkiem zmiany hazardu względnego dla rPFS między ENZ a NIR+AAP, zarówno w wariancie z RSS jak i nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zmiana względem wariantu podstawowego nie przekroczyła 20%.

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości wartość wskaźnika ICUR znajdowała się powyżej progu opłacalności.

Analiza kosztów-użyteczności – scenariuszowa analiza wrażliwości

Największy wpływ na inkrementalne wyniki w porównaniu NIR+AAP vs AAP oraz NIR+AAP vs ENZ zaobserwowano w scenariuszach zakładających dawkowanie schematu NIR+AAP zgodnie z planowym dawkowaniem oraz przy skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat. Różnica kosztów względem wariantu podstawowego w żadnym ze scenariuszy nie była wyższa niż 30%.

Analiza kosztów-użyteczności – probabilistyczna analiza wrażliwości

Średni koszt całkowity terapii NIR+AAP w wariancie z RSS wynosi ██████ zł, natomiast w wariancie bez RSS – ██████ zł. Koszty uzyskane w ramionach AAP i ENZ wynoszą kolejno 82,0 tys. zł. i 294,5 tys. zł. Inkrementalne QALY w porównaniu NIR+AAP vs AAP wynosi 1,16, natomiast w porównaniu NIR+AAP vs ENZ – 1,03.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu NIR+AAP przy ustawowym progu opłacalności dla technologii medycznych (190 380 zł/QALY) wynosi ██████ w porównaniu z AAP oraz ██████ w porównaniu z ENZ, w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka, oraz kolejno ██████ w wariancie bez RSS.

Wnioski końcowe

Pomimo znaczącego postępu związanego z udostępnieniem leków antyandrogenowych nowej generacji oraz wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia pacjentów związanej z zastosowaniem leczenia ARPIs prognozy dla chorych na mCRPC są wciąż złe, w związku z czym pacjenci wciąż oczekują na nowe opcje terapeutyczne. Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR) wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów HRR należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somaticzne i/lub germinalne), które szczególnie niekorzystnie wpływają na przebieg choroby. Opcje leczenia dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* przed wprowadzeniem inhibitorów PARP były znacznie ograniczone i obejmowały głównie CHT lub leki hormonalne nowej generacji, przy czym wiadomo, że leczenie to nie jest skuteczne w tej grupie pacjentów.

Odpowiedzią na wspomniane niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest zatem udostępnienie chorym na mCRPC z mutacjami *BRCA1/2* niraparybu (inhibitor PARP 1 i 2) w skojarzeniu z octanem abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów) w postaci produktu leczniczego Akeega (tabletki o podwójnym działaniu), celem wykorzystania odrębnych i uzupełniających się mechanizmów działania obu części. Mutacje *BRCA 1/2* uwrażliwiają nowotwór na inhibitory PARP, odgrywające rolę w naprawie DNA, co prowadzi do apoptozy i śmierci komórki. Z kolei zahamowanie przekazywania receptorów androgenowych również może prowadzić do zmniejszenia ekspresji genów odpowiedzialnych za naprawę DNA i dodatkowo uwrażliwiać komórki raka gruczołu krokowego na inhibicję

PARP. Zastosowanie leku Akeega prowadzi do opóźnienia progresji choroby oraz progresji objawów oraz poprawy przeżycia całkowitego u chorych na mCRPC leczonych w I linii. Skojarzenie niraparyb + octan abirateronu ma korzystny profil bezpieczeństwa, zgodny z każdą terapią stosowaną oddzielnie u pacjentów z rakiem prostaty, bez zidentyfikowania nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Jednocześnie jego zastosowanie pozwala na zachowanie jakości życia na niezmiennym poziomie.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że leczenie niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest interwencją bardziej skuteczną [REDACTED] od aktualnie stosowanych w programie lekowym w 1. linii leczenia chorych z mCRPC, z obecnymi mutacjami *BRCA1/2*. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajduje się [REDACTED] progu opłacalności technologii lekowych w Polsce (190 tys. zł) dla porównania z AAP i enzalutamidem.

W przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów koszt schematu NIR+AAP w horyzoncie dwuletnim oszacowano na [REDACTED] zł w wariancie uwzględniającym proponowany RSS i jest [REDACTED] w porównaniu do kosztu ponoszonego w ramach monoterapii olaparybem.

Produkt leczniczy Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów HRR. Zastosowanie leczenia schematem NIR+AAP znacząco wydłuża czas do progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów z mutacją *BRCA1/2*.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoki inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji, zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, jak i przedłużenia okresu przeżycia całkowitego.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny efektywności kosztów niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (AA) (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) i obecnymi mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną) oraz u których nie jest wskazana chemioterapia.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Janssen Cilag Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w następującej prezentacji:

- Akeega (niraparyb + octan abirateronu), 50 mg/500 mg (50 mg niraparyb/500 mg octan abirateronu) tabletki powlekane (kod GTIN: 05413868122442),
- Akeega (niraparyb + octan abirateronu), 100 mg/500 mg (100 mg niraparyb/500 mg octan abirateronu) tabletki powlekane (kod GTIN: 05413868122459),

w ramach proponowanego programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61). Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD Akeega 2023*.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja docelowa (P),
- Wnioskowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej (*AKL Akeega 2023*) kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie leku Akeega ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Akeega*) lek Akeega (niraparybem + octanem abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

Do wnioskowanego programu włączeni będą pacjenci dorośli (wiek ≥ 18 lat) z:

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

Szczegółowe proponowane kryteria kwalifikacji do leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (*APD Akeega 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w dziennej dawce 200 mg niraparyb/1 000 mg AA. Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

poli(ADP-rybozy): PARP 1 i PARP 2, które uczestniczą w procesach naprawy DNA, natomiast octan abirateronu, przekształca się w organizmie w abirateron, który hamuje 17 α -hydroksylazę/C17,20-liazę (CYP17), enzym niezbędny do biosyntezy androgenów.

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

W związku z proponowanymi kryteriami kwalifikacji, do terapii produktem leczniczym Akeega włączani będą pacjenci, u których chemioterapia nie jest wskazana, z możliwością stosowania hormonoterapii nowej generacji we wcześniejszych stadiach choroby. W badaniu rejestracyjnym *MAGNITUDE* bezpośredni komparator dla terapii NIR+AAP stanowił octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem. Octan abirateronu jest przekształcany *in vivo* do abirateronu, będącego inhibitorem biosyntezy androgenów (*ChPL Zytiga*).

Octan abirateronu jest dostępny dla pacjentów polskich w ramach katalogu chemioterapii m.in. w leczeniu bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (załącznik C.87.b do Obwieszczenia), przy czym octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). Podobnie, dostępny w ramach programu lekowego enzalutamid (ENZ) refundowany jest dla pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) i pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. Aktualne zapisy refundacyjne dla octanu abirateronu

i dla enzalutamidu wskazują, że niemożliwe jest zastosowanie sekwencyjne leków z tej samej grupy na etapie leczenia mCRPC, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (*ESMO 2020, APCC 2023*). Octan abirateronu oraz enzalutamid są więc finansowane dla chorych na mCRPC, którzy nie otrzymywali jeszcze leczenia antyandrogenami nowej generacji lub CHT z docetakselem/taksanami, co jest zgodne z zakresem wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Akeega, co uprawnia do przyjęcia ich jako komparatory dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu dla pacjentów nieleczonych uprzednio hormonoterapią.

Rozpatrując populację wnioskowaną dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu tj. pacjentów bez wcześniejszego leczenia antyandrogenami nowej generacji na etapie mCRPC i wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem wcześniejszego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami maksymalnie przez 4 miesiące) należy wziąć pod uwagę również grupę pacjentów, którzy otrzymują substancje te na wcześniejszych etapach choroby. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na mCRPC leczonych wcześniej ARPI (*EAU 2023*: abirateronem lub enzalutamidem) należy zaproponować olaparyb (*CCAFU 2022*). Produkt leczniczy Lynparza zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby oraz w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (*ChPL Lynparza 2023*). Olaparyb w warunkach polskich refundowany jest dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, przy czym dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii. Oznacza to, że wcześniejsze leczenie CHT lub kabazytaksem nie jest warunkiem obligatoryjnym do zastosowania olaparybu. Olaparyb w monoterapii stanowi więc komparator dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu w populacji pacjentów otrzymujących na wcześniejszych etapach leczenia hormonoterapię.

Podsumowując jako właściwe komparatory dla interwencji NIR+AAP uznano octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, monoterapię enzalutamidem oraz monoterapię olaparybem.

Szczegółowy opis doboru komparatorów zawarto w analizie problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat skorygowanych o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną w badaniu *MAGNITUDE*:

- przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*) oceniane na podstawie pomiaru rozmiaru guza z wykorzystaniem tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego oraz skanu kości w całym ciele przy użyciu izotopu ^{99m}Tc ,
- przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*),
- czas do zakończenia leczenia (TTTD, z ang. *time-to-treatment discontinuation*).

Do modelowania efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz terapii octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (AAP) posłużono się danymi z badania rejestracyjnego RCT III fazy z randomizacją *MAGNITUDE*, w którym porównano *head-to-head* skuteczność kliniczną terapii niraparyb + AAP oraz placebo + AAP (AAP). Jako że nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio NIR+AAP z enzalutamidem, wykorzystano wyniki z porównania pośredniego uzyskane w ramach równoległe przeprowadzonej analizy klinicznej. Dane dotyczące efektywności klinicznej dla enzalutamidu pochodziły z badania III fazy *PREVAIL* (*Armstrong 2020*), porównującego skuteczność terapii enzalutamidem z PBO lub SoC u pacjentów z mCRPC nie leczonych wcześniej chemioterapią oraz z podwójnie zaślepiętego badania z randomizacją *COU-AA-302* (*Ryan 2015*) dotyczącego leczenia AAP lub PBO z prednizonem chorych z mCRPC, nie leczonych wcześniej chemioterapią. Szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL Akeega 2023*).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu obliczono dla enzalutamidu i AAP efekty zdrowotne w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie nie dokonano porównania efektów zdrowotnych z leczeniem olaparybem, dla którego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, co uzasadniono w Rozdziale 4.2.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Akeega i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Akeega nie podlega refundacji ze środków publicznych (*MZ 18/03/2024*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wnioskowane jest finansowanie produktu Akeega ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego wynika z faktu, że wnioskuje się o refundację niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu w ramach programu lekowego, zgodnie z *Ustawa 2011*, art. 15, ust. 1-3. Historycznie wszystkie leki stosowane w ramach programu leczenia raka gruczołu krokowego posiadają własne, odrębne grupy limitowe.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011*, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Akeega będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 1).

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Akeega.

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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu lekowego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	Nie spełnia kryterium.
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	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.
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.

Proponowane w dokumentacji refundacyjnej urzędowe ceny zbytu za opakowanie jednostkowe wnioskowanych prezentacji produktu Akeega wynoszą ██████ zł (opakowanie zawierające 50 mg niraparyb/500 mg AA) oraz ██████ zł (opakowanie zawierające 100 mg niraparyb/500 mg AA). W kalkulacjach

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

limitu finansowania założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać cena hurtowa brutto prezentacji o wyższej cenie hurtowej za jednostkę substancji czynnej, tj. Akeega tabletki powlekane, 56 tab. a 50/500 mg.

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Akeega przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Akeega.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Akeega tabletki powlekane, 56 tab. a 50/500 mg				
Akeega tabletki powlekane, 56 tab. a 100/500 mg				

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*),

[Redacted content]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 3).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	niraparyb + octan abirateronu	niraparyb + octan abirateronu
Dawka	50 mg niraparyb/ 500 mg octan abirateronu	100 mg niraparyb/ 500 mg octan abirateronu
Postać farmaceutyczna	tabletki powlekane	tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	56 tab. a 50/500 mg	56 tab. a 100/500 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Akeega	
Podstawa limitu	Tak	Nie
PDD ⁵⁾	2 tabl./dziennie	2 tabl./dziennie
Liczba PDD w opakowaniu	28	28
Cena hurtowa / PDD	■	■
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	■	■
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. risk sharing scheme)	■	

¹⁾ 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 (6% od urzędowej ceny zbytu);

⁴⁾ nowa, odrębna grupa limitowa;

⁵⁾ schemat dawkowania zgodny z proponowanym programem lekowym;

⁶⁾ wg ceny zbytu netto;

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

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

3.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

3.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 8 kwietnia 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej Pubmed i Cochrane Library. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Akeega w leczeniu mCRPC – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 199 540
#2	Akeega OR niraparib	634
#3	#1 AND #2	40

Data przeszukania: 9 kwietnia 2024 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Akeega w leczeniu mCRPC – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	108 746

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#2	Akeega OR niraparib	305
#3	#1 AND #2	15

Data przeszukania: 8 kwietnia 2024 r.

W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 55 publikacje, które zostały podane analizie.

3.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: dorośli mężczyźni chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego;
- Interwencja: niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu;
- Komparator: dowolny;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

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

3.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

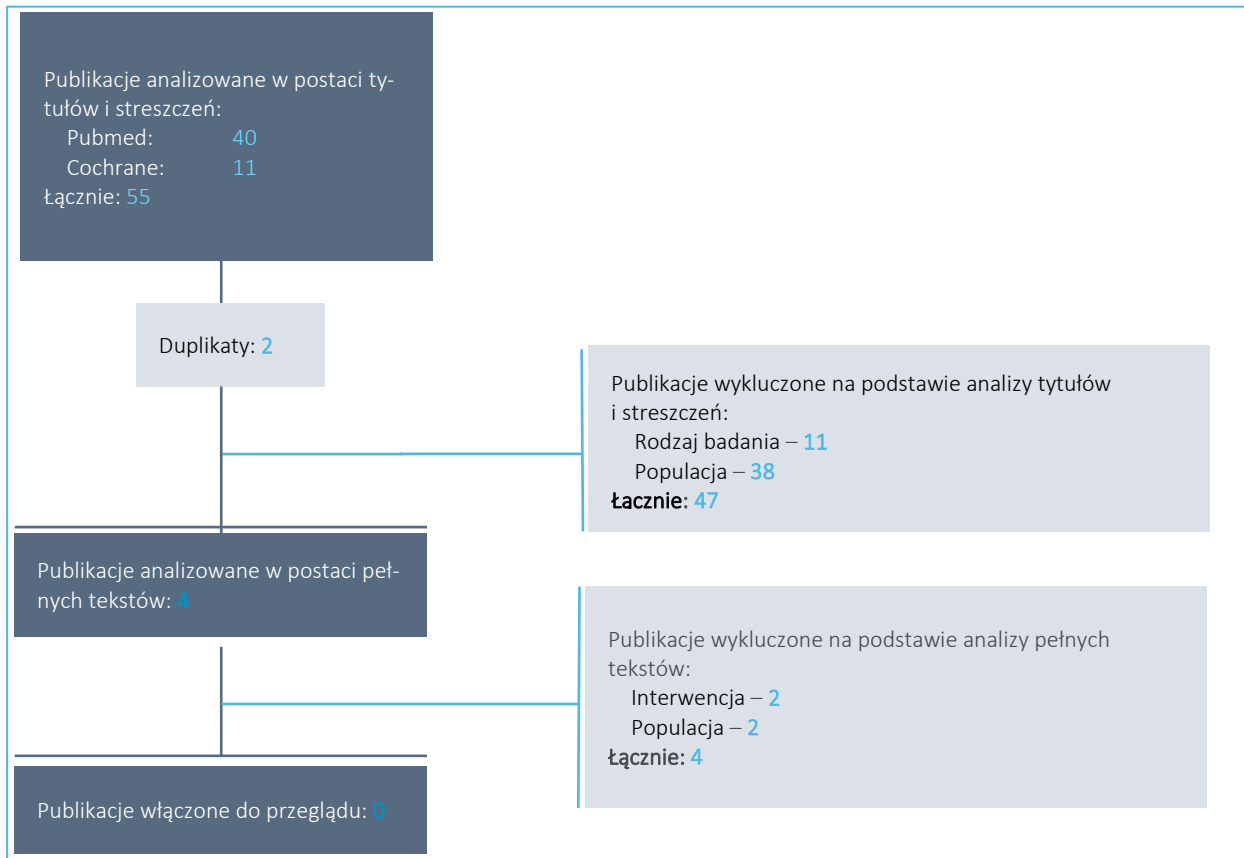
W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 52 publikacje. Odnalezione doniesienie naukowe było wstępnie analizowane na poziomie tytułu i abstraktu, a następnie na podstawie pełnego tekstu.

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

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



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono **zero** opracowań ekonomicznych.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

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

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Akeega w leczeniu pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;

- *Haute Autorite de Sante* (HAS);
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC);
- *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE).

W trakcie wyszukiwania zidentyfikowano raporty dwóch agencji (CADTH i IQWiG) zawierające analizy ekonomiczne dotyczące terapii niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu na stronach wymienianych agencji oraz w wyniku szybkiego przeglądu zasobów Internetu. Agencja *NICE* są w trakcie procedowania wniosku we wskazaniu leczenia chorych na mCRPC, natomiast agencja *HAS* wydała pozytywną opinię o przyznaniu wcześniejszego dostępu do terapii niraparyb + AAP, jednakże brak analizy ekonomicznej. Z kolei agencja *NCPE* nie rekomenduje przeprowadzenia pełnej analizy HTA przy zaproponowanej przez firmę cenie. W poniższej tabeli zestawiono wyniki przeprowadzonych analiz.

Tabela 6. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>CADTH</i> 2024	<p>Populacja: dorośli pacjenci z mCRPC, z potwierdzoną lub podejrzeniem obecności mutacji BRCA (somatyczna i/lub germinalna), u których brak objawów choroby lub występują w umiarkowanym stopniu, u których chemioterapia nie jest wskazana</p> <p>Kraj: Kanada</p> <p>Sposób modelowania: model przeżycia podzielnego PSM</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</p> <p>Typ analizy: CUA</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni, 10 lat</p> <p>Źródło danych klinicznych: porównanie pośrednie, druga analiza pośrednia danych z badania <i>MAGNITUDE</i></p> <p>Użyteczności: <i>MAGNITUDE</i></p> <p>Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</p> <p>Dyskontowanie: 5,0% dla kosztów i efektów</p>	<p>NIR+AAP vs AAP</p> <p>NIR+AAP vs ENZ</p>	<p>Cykliczny koszt terapii NIR+AAP: 8 239 \$/28 dni</p> <p>Reanaliza CADTH <u>NIR+AAP vs AAP</u></p> <p>Ink. koszty: 133 835 \$</p> <p>Ink. QALY: 0,49</p> <p>ICUR: 271 803 \$/QALY</p>
<i>IQWiG</i> 2024	<p>Populacja: dorośli pacjenci z mCRPC, z potwierdzoną obecnością mutacji BRCA 1/2 (somatyczna i/lub germinalna), u których chemioterapia nie jest wskazana</p> <p>Kraj: Niemcy</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €</p> <p>Typ analizy: CMA</p> <p>Horyzont czasowy: 1 rok</p>	<p>NIR+AAP+ADT vs AAP + ADT</p> <p>NIR+AAP+ADT vs ENZ+ADT</p> <p>NIR+AAP+ADT vs OLA+ADT</p>	<p>Całkowity koszt terapii</p> <p>NIR+AAP+ADT: 78 940,68-81 208,03 €</p> <p>AAP+ADT: 2 879,64-5 146,99 €</p> <p>ENZ+ADT: 41 217,57-43 470,50 €</p> <p>OLA+ADT: 58 206,42 €</p>

W raporcie *CADTH 2024* nie przedstawiono wyników analizy ekonomicznej złożonej przez Wnioskodawcę do oceny przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*. Analitycy agencji wskazali ograniczenia analizy złożonej przez Wnioskodawcę, w związku z czym przeprowadzili analizę własną uwzględniającą zmiany w kluczowych parametrach dotyczących m.in. czasu leczenia, przeżycia całkowitego oraz użyteczności. Wartość wskaźnika ICUR w przeprowadzonej przez agencję reanalizie wynosi 271 803 \$/QALY w porównaniu NIR+AAP vs AAP i znajduje się powyżej przyjętego progu opłacalności równego 50 000 \$/QALY. Terapia NIR+AAP przy obniżce ceny produktu leczniczego Akeega o 61% staje się kosztowo-efektywna. W raporcie nie przedstawiono wyników dla porównania z ENZ.

Analiza niemieckiej agencji *Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* przedstawia oszacowanie rocznych kosztów terapii pacjentów z mCRPC, z BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Maksymalny roczny koszt leczenia NIR+AAP+ADT oszacowano na 81,2 tys. € i jest on wyższy od uwzględnionych terapii alternatywnych.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Akeega, niraparyb + octan abirateronu; *APD Akeega 2023*),
- Analizy klinicznej, w ramach której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Akeega (*AKL Akeega 2023*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej,

zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

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

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

4.2 Technika analityczna

NIR+AAP vs PBO + AAP oraz NIR+AAP vs ENZ

Mając na uwadze wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między wnioskowaną interwencją a terapią octanem abirateronu (na podstawie badania *MAGNITUDE*) lub enzalutamidem (wyniki porównania pośredniego, zob. *AKL Akeega 2023*) zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

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

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

NNIR+AAP vs OLA

Zgodnie z zapisami aktualnego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” do leczenia olaparybem włączani będą pacjenci z mutacją BRCA1/2, u których nastąpiła progresja w trakcie terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, przy możliwości zastosowania docetakselu lub kabozytakselu przed NGH, co zgodne jest z badaniem rejestracyjnym dla olaparybu *PROfound*. Spośród 256 pacjentów włączonych do leczenia w ramieniu olaparybu u 66% pacjentów stosowano wcześniej chemioterapię taksanami. Fakt ten powoduje znaczącą niezgodność z populacją docelową dla NIR+AAP, który zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego będzie wskazany u pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Ze względu na znaczące różnice między populacjami w badaniach *MAGNITUDE* i *PROfound* nie jest możliwe przeprowadzenie analizy sieciowej, a tym samym porównanie efektywności klinicznej obydwóch terapii. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że zarówno olaparyb jak i niraparyb należą do inhibitorów PARP przyjęto założenie, że obydwa schematy leczenia będzie cechowała podobna efektywność kliniczna w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. Zgodnie z zaleceniami *AOTMiT 2016* w przypadku leków cechujących się podobną efektywnością kliniczną wskazane jest przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). W ramach przyjętej techniki uwzględniono koszty związane ze stosowaniem leczenia w ramach programu lekowego (koszty leków, podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia towarzyszącego i leczenia zdarzeń niepożądanych).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, podczas której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Akeega, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 190 380 zł (*GUS 2023*).

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 02/04/2012*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), dalej nazywaną perspektywą PPP.

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

4.4 Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty (69 lat) oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 35 lat od rozpoczęcia leczenia odpowiada horyzontowi dożywotniemu.

4.5 Długość cyklu modelu

Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni. Ponad to w modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że cykliczne koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym punkcie czasowym, niekoniecznie na początku cyklu.

4.6 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zgodne z polskimi wytycznymi (*AOTMiT 2016*), tj. 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera

również wariant z dyskontowaniem kosztów i wyników na poziomie 5% rocznie oraz wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

4.7 Struktura modelu ekonomicznego

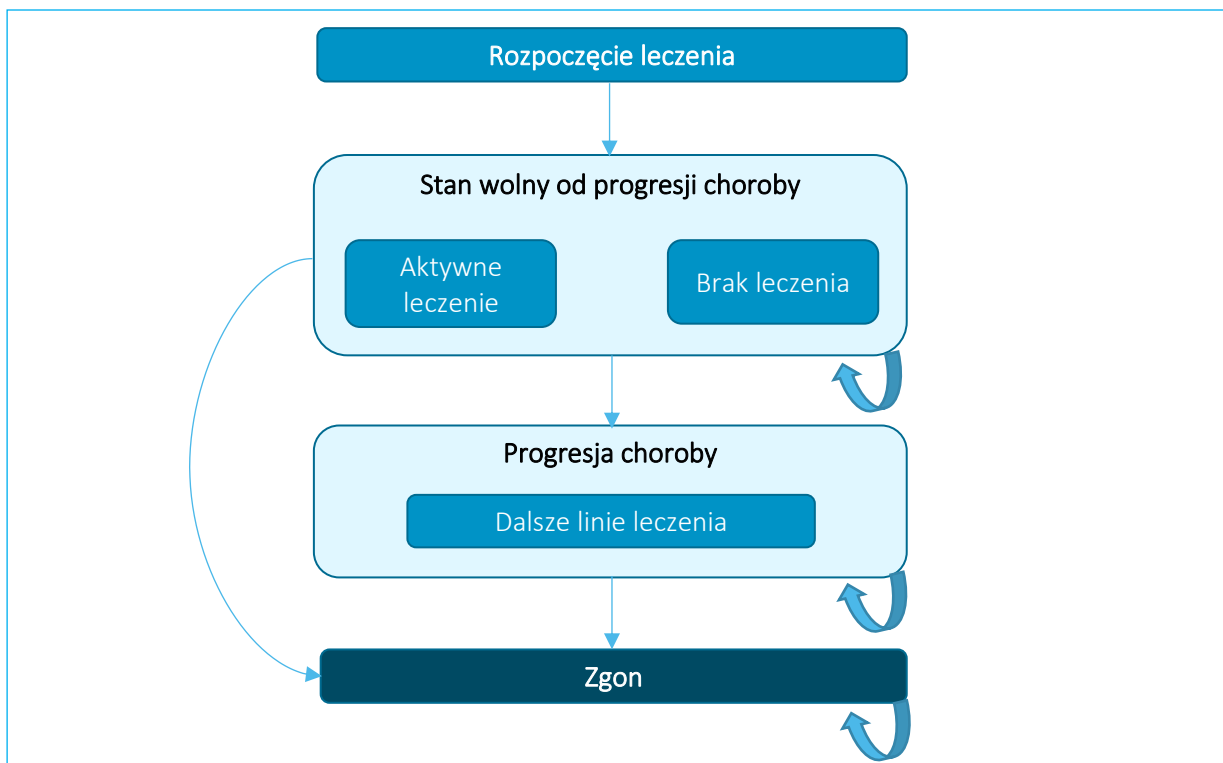
W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoeconomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Wykorzystany model ma strukturę modelu podzielonego przeżycia (ang. *Partitioned Survival Model*) z wyszczególnieniem trzech stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- stan wolny od progresji choroby (rPFS), trwający od rozpoczęcia leczenia do momentu progresji choroby potwierdzonej radiologicznie,
- progresja choroby, po której pacjenci mogą otrzymywać kolejne linie leczenia,
- zgon pacjenta.

Graficznie strukturę modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Akeega.



Odsetki modelowanej kohorty przebywającej w stanach rPFS i OS modelowano niezależnie, a średni czas przebywania pacjentów w danym stanie jest równy polu powierzchni pod krzywą. Dodatkowo na podstawie TTTD oszacowano czas leczenia pacjentów. Po wystąpieniu progresji choroby pacjenci mogą otrzymywać kolejne linie leczenia.

W modelu dopuszczono również możliwość zastosowania modelu podzielonego ze względu na cztery stany, który bardziej szczegółowo uwzględnia czas leczenia pierwszą linią leczenia po progresji choroby (wykorzystując PFS2, czyli czas do progresji choroby po zastosowaniu pierwszej linii dalszego leczenia) oraz przy stosowaniu pozostałych linii terapii. Model o takiej strukturze nie został wykorzystany jako główny ze względu na niedojrzałość danych dotyczących PFS2.

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

4.8 Parametry kliniczne modelu (CUA)

Koszty oraz efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia bez progresji choroby radiologicznej (rPFS), definiowany jako czas od randomizacji do progresji potwierdzonej radiologicznie lub zgonu,
- czas przeżycia całkowitego (OS), definiowany jako czas od randomizacji do momentu zgonu, niezależnie od przyczyny jego nastąpienia,
- czas do zakończenia leczenia (TTTD), rozumiany jako czas od rozpoczęcia leczenia do jego przerwania z jakiegokolwiek powodu.

Jako że populację docelową stanowią pacjenci, u których potwierdzono wystąpienie mutacji BRCA1/2, parametry kliniczne wyznaczone na podstawie danych z badania rejestracyjnego *MAGNITUDE* dotyczą jedynie tej subpopulacji.

4.8.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania *MAGNITUDE*, wykorzystano przy tym wyłącznie informacje dotyczące pacjentów, u których potwierdzono obecność mutacji BRCA1/2. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Charakterystyka	Wartość
średni wiek	■
średnia masa ciała	■
średni wzrost	■
średnia powierzchnia ciała (BSA)	■

Średnią powierzchnię ciała pacjenta wykorzystano do obliczenia zużycia kabazytakselu i docetakselu.

4.8.2 Krzywa czasu przeżycia wolnego od progresji choroby radiograficznej (rPFS)

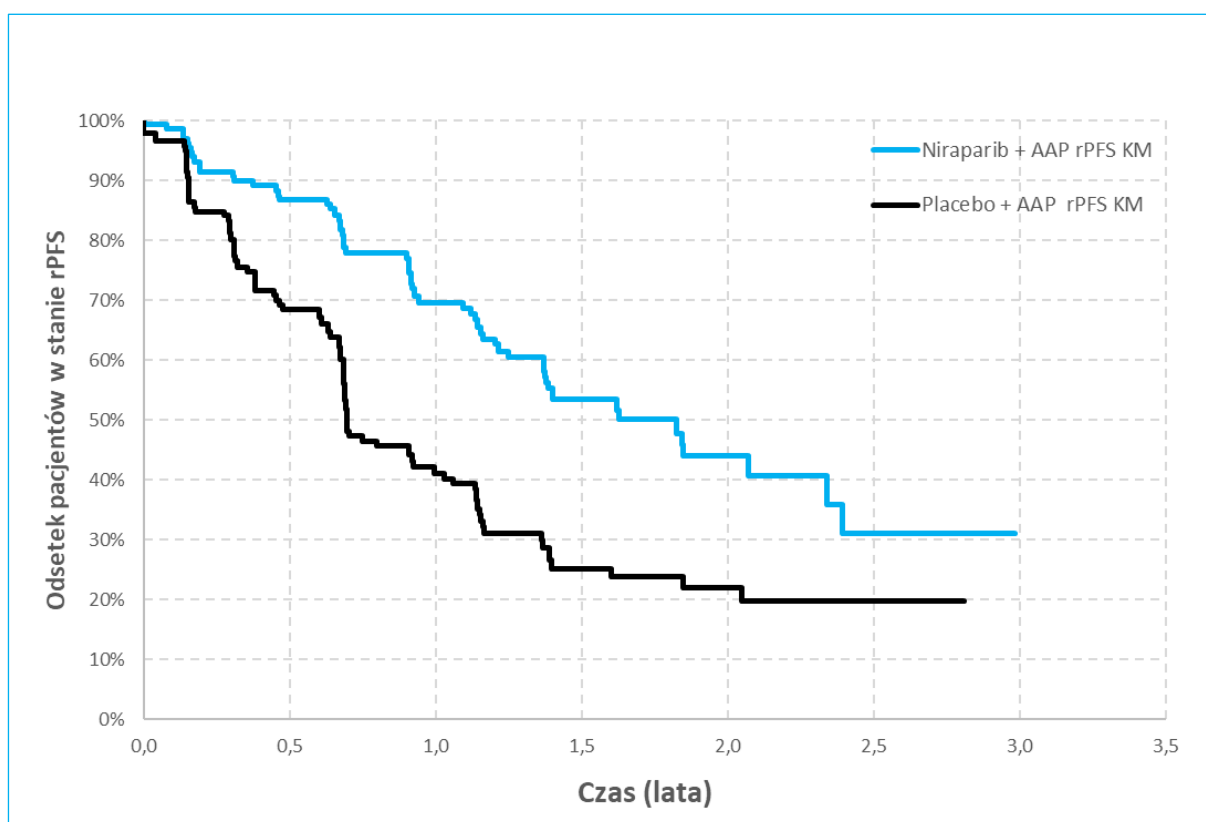
Czas wolny od progresji choroby radiograficznej stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *MAGNITUDE*. Został on zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

choroby potwierdzonej radiograficznie lub zgonu pacjenta, w zależności od tego które ze zdarzeń wystąpiło najpierw. W badaniu rejestracyjnym dla leku Akeega rPFS wyznaczany był przez zaślepioną, niezależną komisję (*blinded independent review committee*). Zastosowanie niraparybu + AAP znacząco obniżyło ryzyko nastąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo + AAP (HR(rPFS) niraparyb + AAP vs PBO + AAP = 0,468; 95% CI: 0,333; 0,658; $p < 0,0001$). Mediana rPFS w ramieniu niraparyb + AAP wyniosła 22,0 mies., natomiast w ramieniu PBO + AAP – 8,4 mies. Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla rPFS z badania *MAGNITUDE*.

Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji choroby (w ocenie radiograficznej) dla ramion niraparyb + AAP oraz PBO + AAP (*MAGNITUDE*).



Do wyznaczenia długoterminowego rPFS możliwe jest zastosowanie jednej z poniższych opcji:

- niezależne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion NIR+AAP i AAP, zastosowanie hazardu względnego dla pozostałych komparatorów,
- wspólne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion NIR+AAP i AAP, zastosowanie hazardu względnego dla pozostałych komparatorów,
- zastosowanie HR dla wszystkich interwencji, przy wyborze ramienia niraparyb + AAP lub AAP jako krzywej stanowiącej punkt odniesienia,

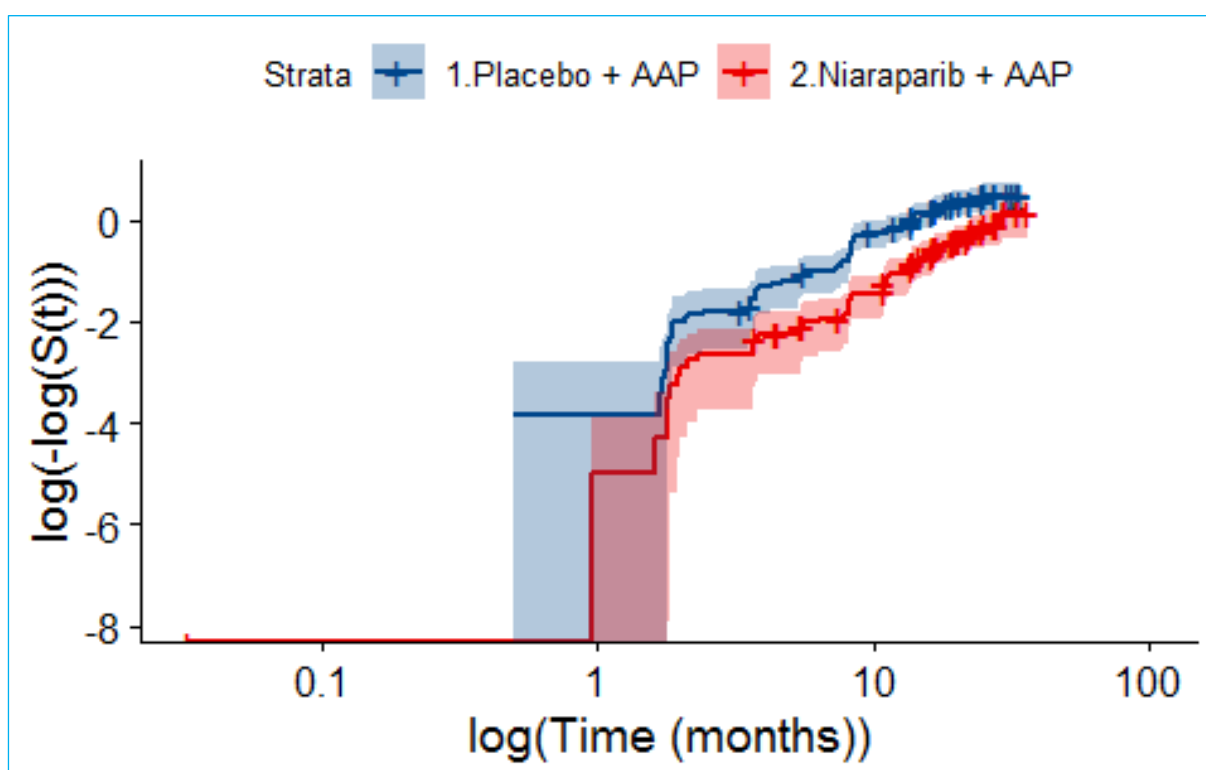
Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

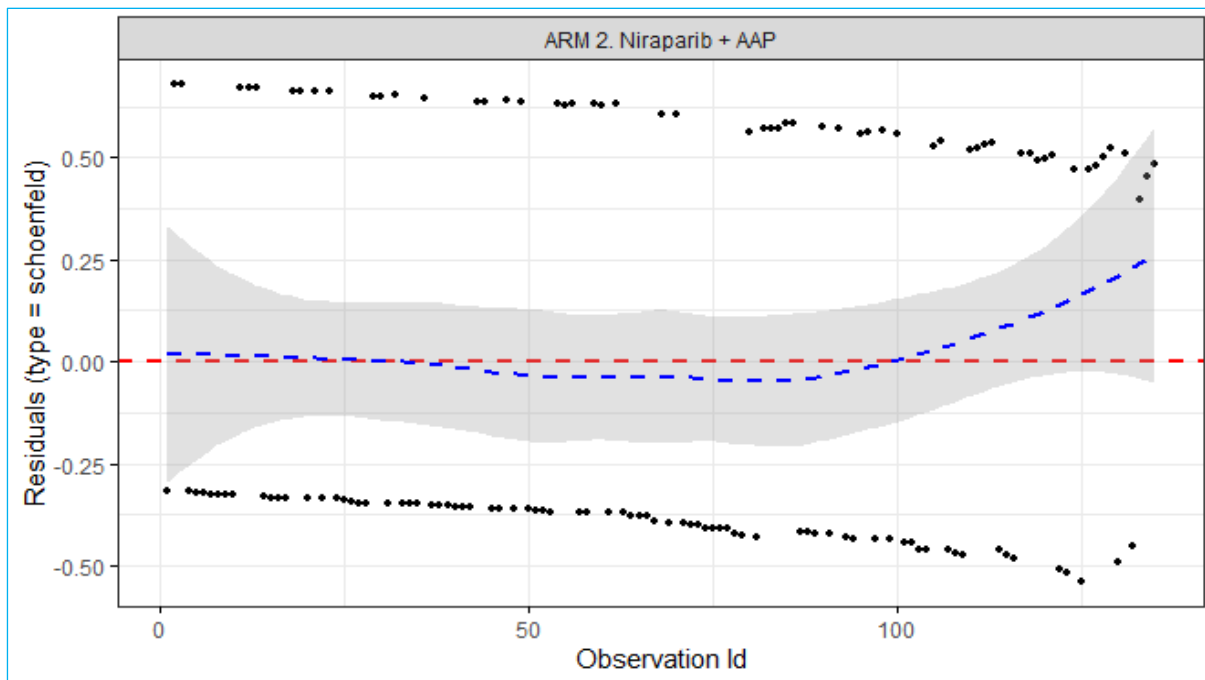
- zastosowanie łączonych krzywych KM oraz dopasowanych modeli parametrycznych (mediana obserwacji w badaniu *MAGNITUDE* dla populacji z obecną mutacją BRCA1/2 wynosiła 24,8 mies.).

Dla powyższych krzywych (Wykres 3) sprawdzono, czy spełniają one założenia hazardu proporcjonalnego. Założenia hazardu proporcjonalnego w odniesieniu do ramion NIR+AAP i AAP były testowane z wykorzystaniem wykresu hazardu skumulowanego, wykresu zlogarytmowanego oraz statystycznego testu Schoenfeld'a. Wymienione wykresy przedstawiono poniżej.

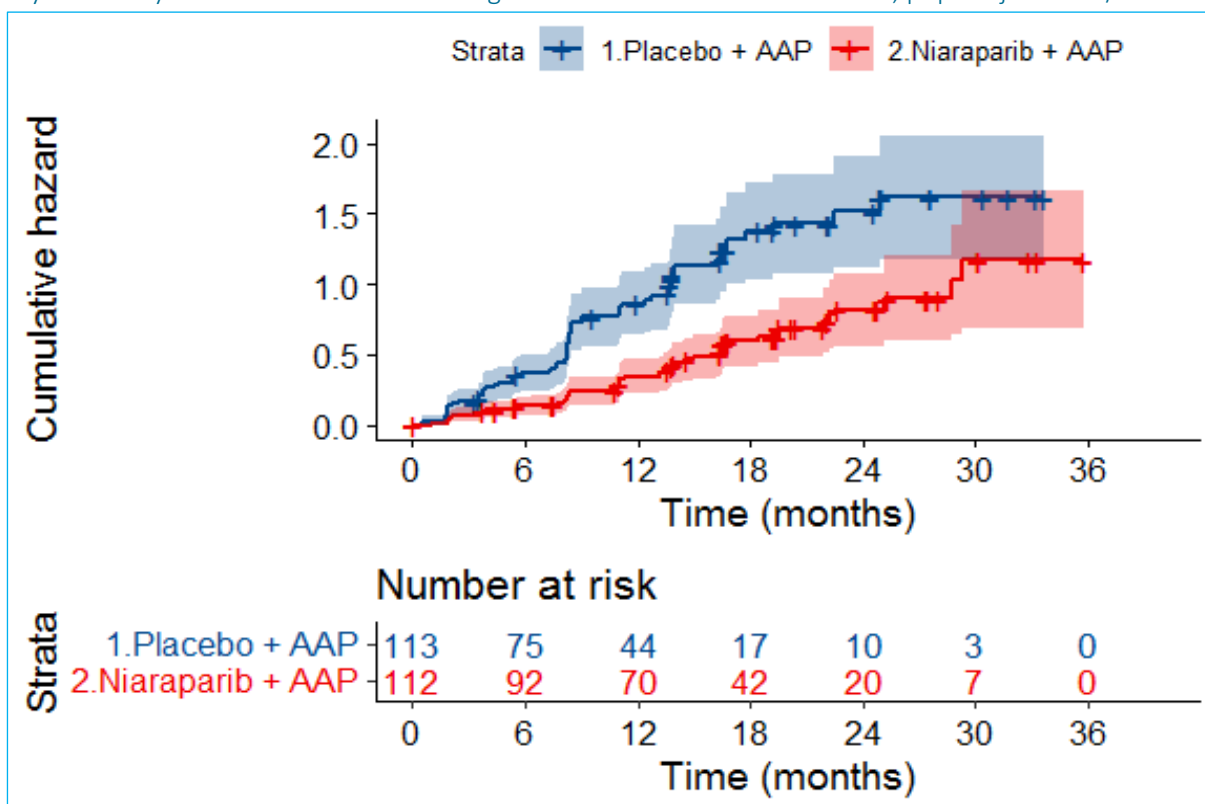
Wykres 4. Wykres log-log dla rPFS, populacja BRCA1/2 (*MAGNITUDE*).



Wykres 5. Wykres Schoenfelda dla rPFS z badania *MAGNITUDE*, populacja BRCA1/2 ($p = 0,085$).



Wykres 6. Wykres hazardu skumulowanego dla rPFS z badania *MAGNITUDE*, populacja BRCA1/2.



Biorąc pod uwagę uzyskane wykresy stwierdzono, że założenia hazardu względnego są spełnione dla porównania obu ramion z badania *MAGNITUDE*. Z tego względu za najodpowiedniejszą metodę

Akeega
(niraparib + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

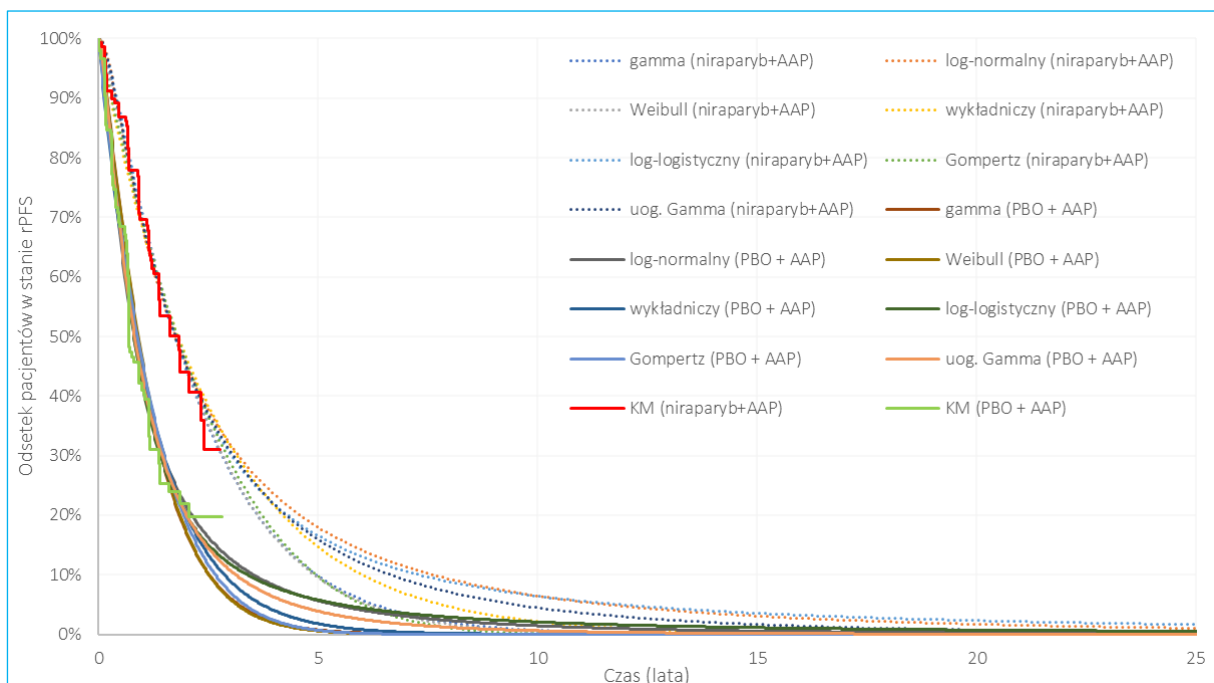
oszacowania czasu rPFS uznano wspólne dopasowanie krzywych (*joint fit*) do ramion NIR+AAP oraz AAP. Spełnienie założeń modelowania hazardu proporcjonalnego umożliwia również wykorzystanie HR do modelowania krzywych dla komparatorów, w przypadku których nie są dostępne badania porównujące je *head-to-head* z wnioskowaną interwencją.

W następnych rozdziałach przedstawiono wszystkie możliwości oszacowania przeżycia pacjentów w stanie rPFS.

4.8.2.1 Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych

W celu wspólnego dopasowania modeli parametrycznych, dane dotyczące rPFS dla ramion niraparyb + AAP oraz AAP połączono. Do danych dopasowano modele parametryczne Weibull'a, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertz'a, uogólniony gamma oraz gamma. Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowane modele parametryczne do ramion niraparyb + AAP oraz AAP.

Wykres 7. Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion NIR+AAP i AAP (rPFS).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych według kryterium dopasowania Akaike (AIC) oraz wg kryterium Bayesowskiego (BIC), a także medianę i średni czas leczenia dla dopasowanych krzywych.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie rPFS w ramionach niraparyb + AAP i PBO + AAP, dopasowanie wspólne.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana rPFS (niedyskontowane LY)		Średnia rPFS (niedyskontowane LY)	
			Niraparyb + AAP	PBO + AAP	Niraparyb + AAP	PBO + AAP
log-logistyczny	1 090,77	1 101,02	1,74	0,81	1,79	1,13
log-normalny	1 091,76	1 102,01	1,74	0,81	1,79	1,15
uog. gamma	1 093,09	1 106,76	1,75	0,82	1,79	1,13
gamma	1 096,08	1 106,32	1,76	0,89	1,77	1,11
Weibull'a	1 098,00	1 108,25	1,77	0,90	1,77	1,11
wykładniczy	1 100,63	1 107,46	1,81	0,86	1,77	1,13
Gompertz'a	1 102,04	1 112,29	1,80	0,89	1,77	1,12

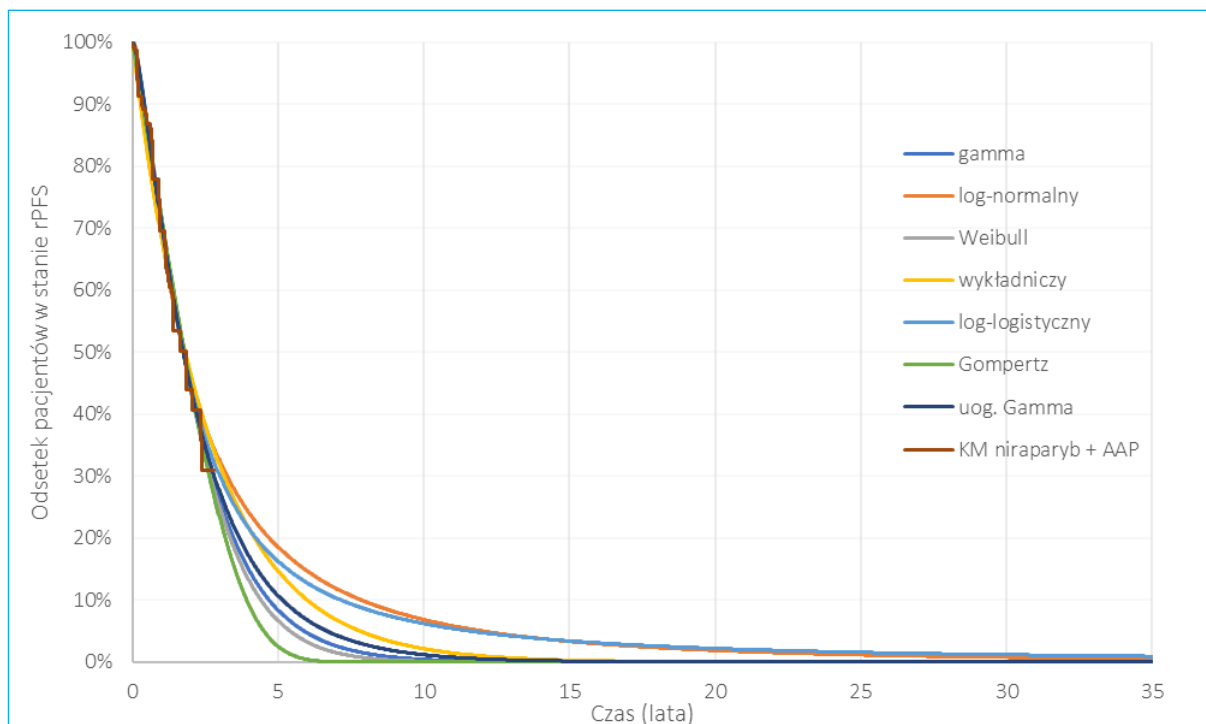
Bazując jedynie na kryteriach statystycznych AIC i BIC najlepszym dopasowaniem cechuje się model log-logistyczny. Jednakże dla modelu log-logistycznego charakterystyczne jest wypłaszczanie się w dalszym horyzoncie czasu. Z tego względu uznano, że model Weibull'a jest bardziej realistyczny jak chodzi o estymację długoterminowego rPFS.

Jako że enzalutamid nie stanowił bezpośredniego komparatora w badaniu *MAGNITUDE*, do oszacowania przeżycia w ramieniu ENZ wykorzystano metodę hazardu proporcjonalnego. Estymacja przeżycia w ramieniu ENZ możliwa jest na podstawie krzywej rPFS w ramieniu NIR+AAP lub AAP z wykorzystaniem wartości HR uzyskanych w wyniku porównania pośredniego metodą analizy sieciowej (*AKL Akeega 2023*). Wartości HR(rPFS) przedstawia Tabela 9 (str. 42).

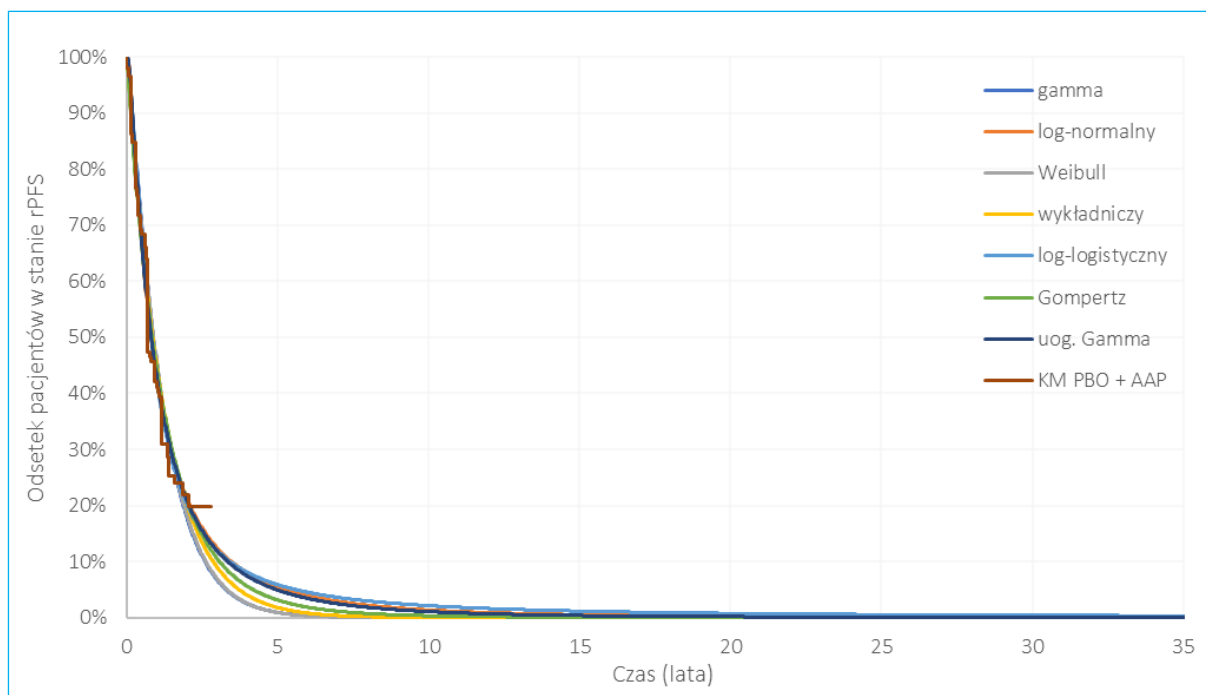
4.8.2.2 Indywidualne dopasowanie modeli parametrycznych

Przy indywidualnym dopasowaniu modeli parametrycznych do danych o przeżyciu z badania *MAGNITUDE* zastosowano standardowo stosowane modele, tzn. Weibull'a, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertz'a, uogólniony gamma oraz gamma. Kolejne wykresy przedstawiają dopasowanie krzywych parametrycznych do ramion niraparyb + AAP oraz AAP.

Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia niraparyb + AAP (rPFS).



Wykres 9. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia PBO + AAP (rPFS).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych według kryterium dopasowania Akaike (AIC) oraz wg kryterium Bayesowskiego (BIC), a także medianę i średni czas leczenia dla dopasowanych krzywych.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie rPFS w ramionach niraparyb + AAP i AAP.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana rPFS (niedyskontowane LY)	Średnia rPFS (niedyskontowane LY)
NIR AAP				
gamma	489,41	494,86	1,76	1,78
Weibull'a	489,66	495,11	1,77	1,77
log-logistyczny	489,69	495,15	1,74	1,79
log-normalny	490,61	496,07	1,74	1,79
wykładniczy	492,11	494,84	1,81	1,78
Gompertz'a	491,58	497,03	1,80	1,77
uogólniony gamma	491,30	499,48	1,75	1,79
AAP				
log-logistyczny	603,06	608,50	0,81	1,13
log-normalny	603,10	608,54	0,81	1,15
uogólniony gamma	605,06	613,21	0,82	1,14
wykładniczy	608,52	611,24	0,86	1,13
gamma	608,18	613,61	0,89	1,11
Weibull'a	609,27	614,71	0,90	1,12
Gompertz'a	610,34	615,77	0,89	1,12

Na podstawie wizualnej, kryteriów statystycznych oraz odniesienia do rzeczywistej sytuacji klinicznej, jako najlepiej dopasowany model parametryczny do ramienia niraparyb + AAP wybrano rozkład gamma, natomiast w ramieniu PBO + AAP model log-logistyczny. Dla porównania z enzalutamidem przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem hazardu względnego (zob. Tabela 9, str. 42).

4.8.2.3 Modelowanie z wykorzystaniem hazardu względnego

Alternatywnym podejściem do oszacowania czasu przeżycia w stanie rPFS jest wykorzystanie hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) w odniesieniu do krzywej referencyjnej (ramię niraparyb + AAP lub PBO + AAP). Metoda ta jest dopuszczalna przy założeniu, że krzywe komparatorów zmieniają się proporcjonalnie do ramienia referencyjnego. Założenia hazardu proporcjonalnego w odniesieniu do ramion niraparyb + AAP i PBO + AAP były testowane z wykorzystaniem wykresu hazardu skumulowanego, wykresu zlogarytmowanego oraz statystycznego testu Schoenfeld'a (zob. Rozdział 4.8.2). Wartości HR, które mogą zostać wykorzystane do modelowania czasu przeżycia w stanie rPFS przedstawiono w poniższej tabeli.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 9. Wartości HR(rPFS) które można wykorzystać do modelowania czasu rPFS.

Parametr	Wartość HR	Źródło
HR(rPFS) NIR+AAP vs ENZ	0,77 (0,51; 1,17)	AKL Akeega 2023
HR(rPFS) ENZ vs NIR+AAP	1,30 (0,91; 2,04)	Obliczone na podstawie wyników porównania sieciowego w AKL Akeega 2023
HR(rPFS) NIR+AAP vs AAP	0,46 (0,32; 0,67)	MAGNITUDE
HR(rPFS) AAP vs NIR+AAP	2,17 (1,49; 3,13)	Obliczone na podstawie wartości opublikowanych w badaniu MAGNITUDE
HR(rPFS) ENZ vs AAP	0,60 (0,49; 0,73)	AKL Akeega 2023

4.8.2.4 Model łączony KM + model parametryczny

Powyższa analiza bazuje na danych z badania *MAGNITUDE*, w którym porównywano NIR+AAP oraz AAP. W danych z badania dostępne są krzywe Kaplana-Meiera z okresu 24,8 mies. dla obu interwencji. W celu dokładniejszego odniesienia się do danych zawartych w badaniu możliwe jest zastosowanie łączonej krzywej, w której do pierwszych 24,8 mies. wykorzystywana jest krzywa KM, natomiast w dalszym horyzoncie czasu czas przeżycia szacowany jest na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych we wcześniejszych etapach (zob. Rozdział 4.8.2.2, str. 39, Rozdział 4.8.2.1, str.38). Należy zaznaczyć, że podejście to nie jest odpowiednie w przypadku porównania z terapiami spoza badania rejestracyjnego, ponieważ przebieg krzywych KM może być różny w zależności od interwencji. Ponadto w przypadku krzywych KM, pod koniec obserwacji, gdy obserwacji podlega niewielka liczba pacjentów, często następują gwałtowne spadki krzywej, przez co uzyskane krzywe mogą mieć nierealistyczny przebieg.

4.8.2.5 Krzywe czasu rPFS przyjęte w modelu

W niniejszym podrozdziale przedstawiono przyjęte w wariacie podstawowym krzywe czasu przebywania pacjentów w stanie rPFS. Zgodnie z Rozdziałem 4.8.2 jako najlepszą metodę oszacowania rPFS uznano wspólne dopasowanie krzywych do danych z badania *MAGNITUDE* dla ramion NIR+AAP i AAP. Za najlepiej dopasowany model uznano model Weibull'a. Enzalutamid nie stanowił bezpośredniego komparatora w badaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Akeega. Z tego względu krzywą rPFS modelowano metodą hazardu proporcjonalnego. Krzywą rPFS modelowano na podstawie uzyskanej krzywej dla ramienia NIR+AAP (HR(rPFS) ENZ vs NIR+AAP = 1,30). Uzyskane krzywe przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 11. Krzywe czasu rPFS przyjęte w modelu (wariant podstawowy).

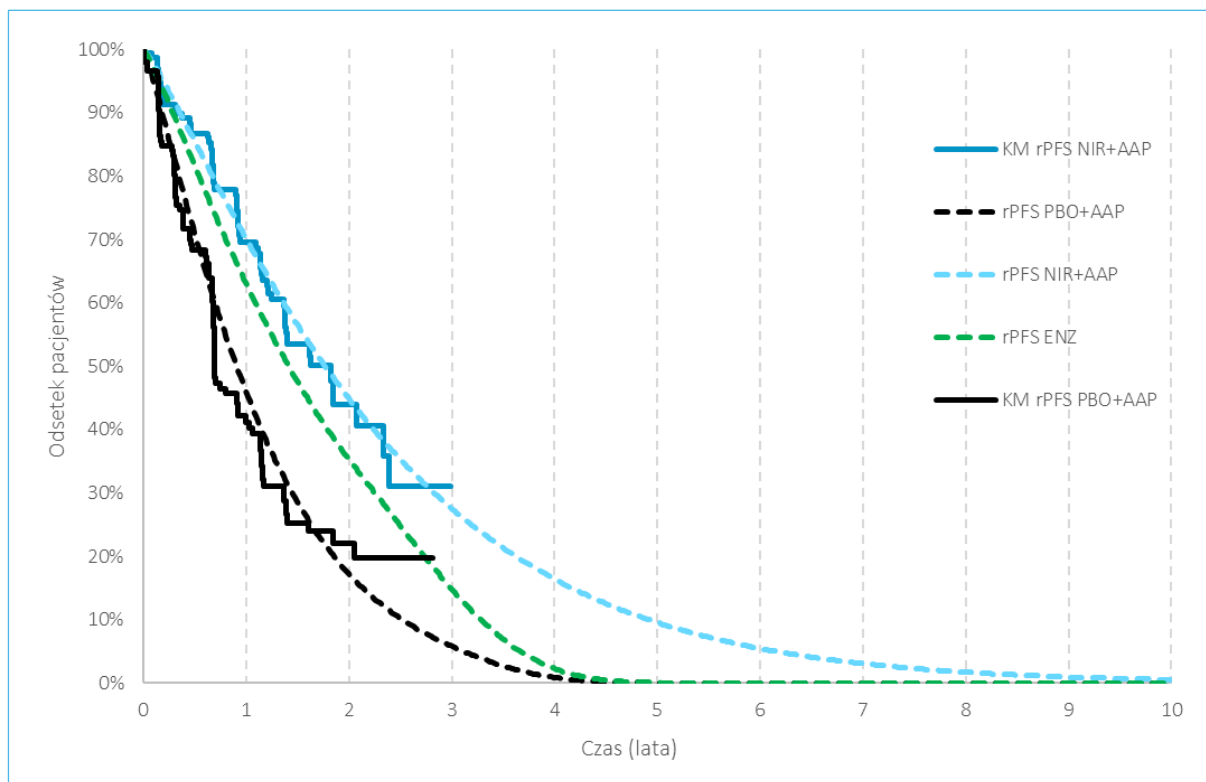


Tabela 10 przedstawia średnią oraz medianę czasu przebywania w stanie rPFS.

Tabela 10. Mediana oraz średni czas przebywania w stanie rPFS.

Ramię leczenia	Mediana rPFS	Średnia rPFS
Niraparyb + AAP	1,78 lat	2,29 lat
AAP	0,92 lat	1,18 lat
Enzalutamid	1,42 lat	1,84 lat

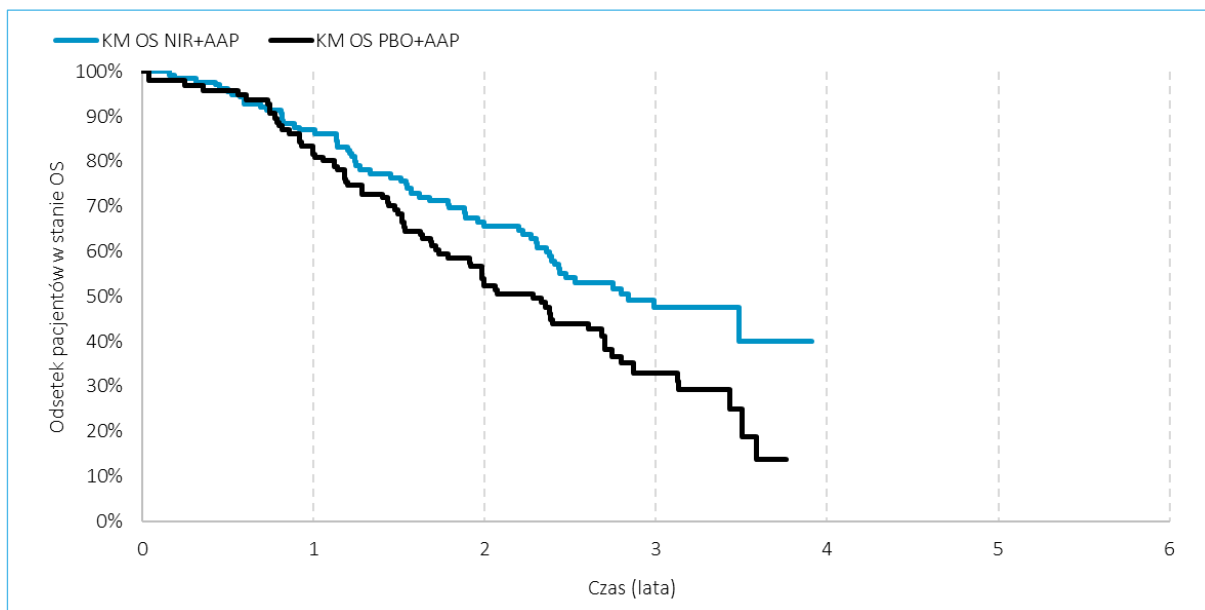
4.8.3 Krzywa czasu przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) był najistotniejszym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji. Definiowano go jako czas od momentu randomizacji do śmierci pacjenta, niezależnie od przyczyny. Uwzględnione w analizie dane o przeżyciu całkowitym pochodzą z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* wynoszącego 35,9 mies. dla kohorty pacjentów z BRCA+ i jest on o 19,2 mies. dłuższy od pierwotnego okresu obserwacji pacjentów. Dla populacji z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA1/2 wartość HR(OS) NIR+AAP vs AAP wynosiła 0,65 (95% CI: 0,46; 0,93; $p = 0,017$). Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS z badania *MAGNITUDE*.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla ramion NIR+AAP oraz AAP (MAGNITUDE).



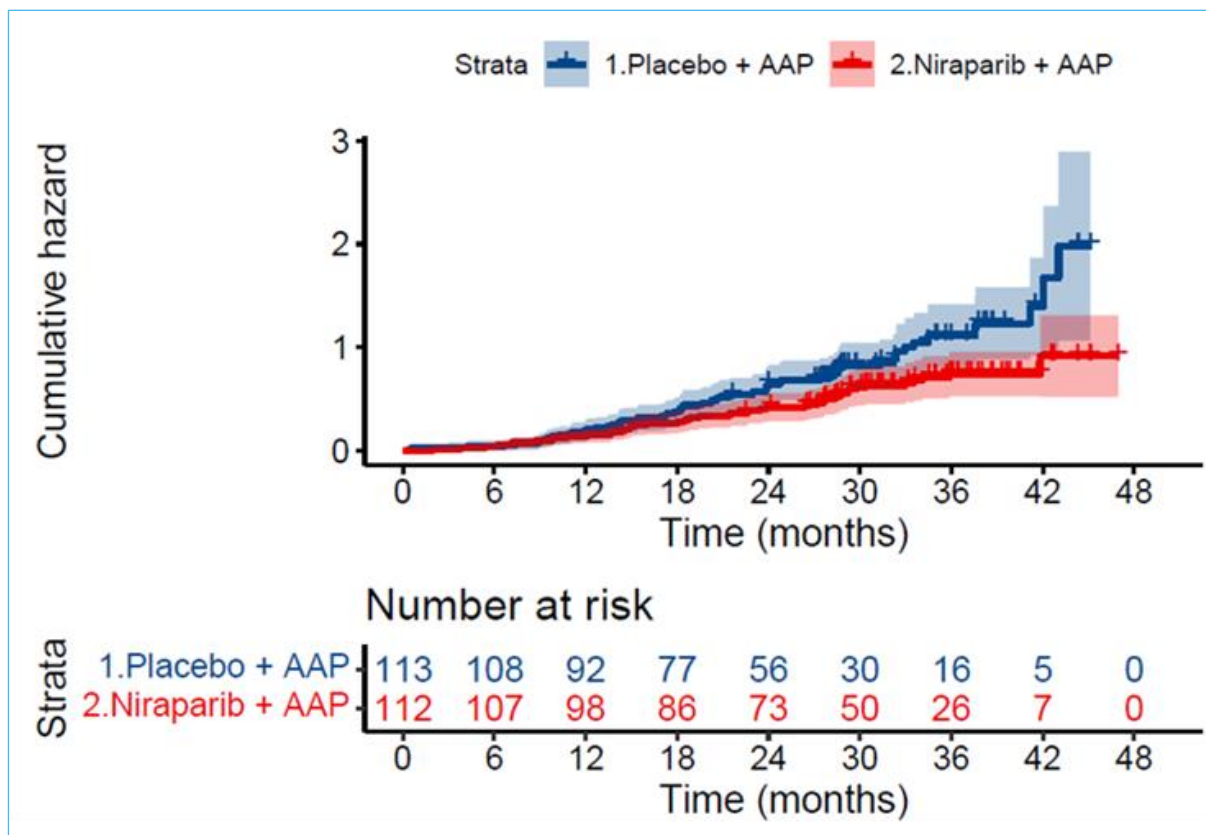
Mediana OS w ramieniu niraparyb + AAP wynosiła 34,1 miesiąca, natomiast w ramieniu komparatora – 27,4 mies.

Do wyznaczenia długoterminowego OS możliwe jest zastosowanie jednej z poniższych opcji:

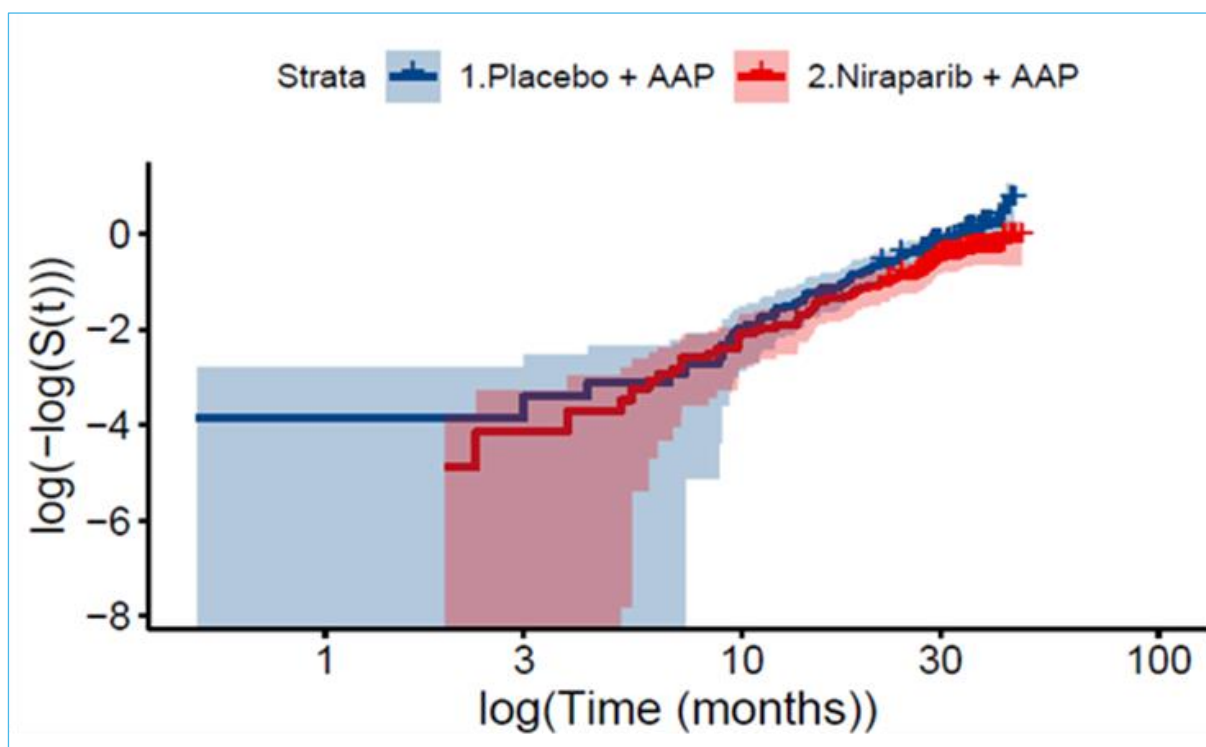
- niezależne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion NIR+AAP i AAP, zastosowanie hazardu względnego dla pozostałych komparatorów,
- wspólne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion NIR+AAP i AAP, zastosowanie hazardu względnego dla pozostałych komparatorów,
- zastosowanie HR dla wszystkich interwencji, przy wyborze ramienia NIR+AAP lub AAP jako krzywej stanowiącej punkt odniesienia,
- zastosowanie łączonych krzywych KM oraz dopasowanych modeli parametrycznych.

Wykorzystując wykresy hazardu skumulowanego, log-log oraz statystyczny test Schoenfelda sprawdzono, czy powyższe krzywe KM spełniają założenia hazardu proporcjonalnego. Wymienione wykresy przedstawiono poniżej.

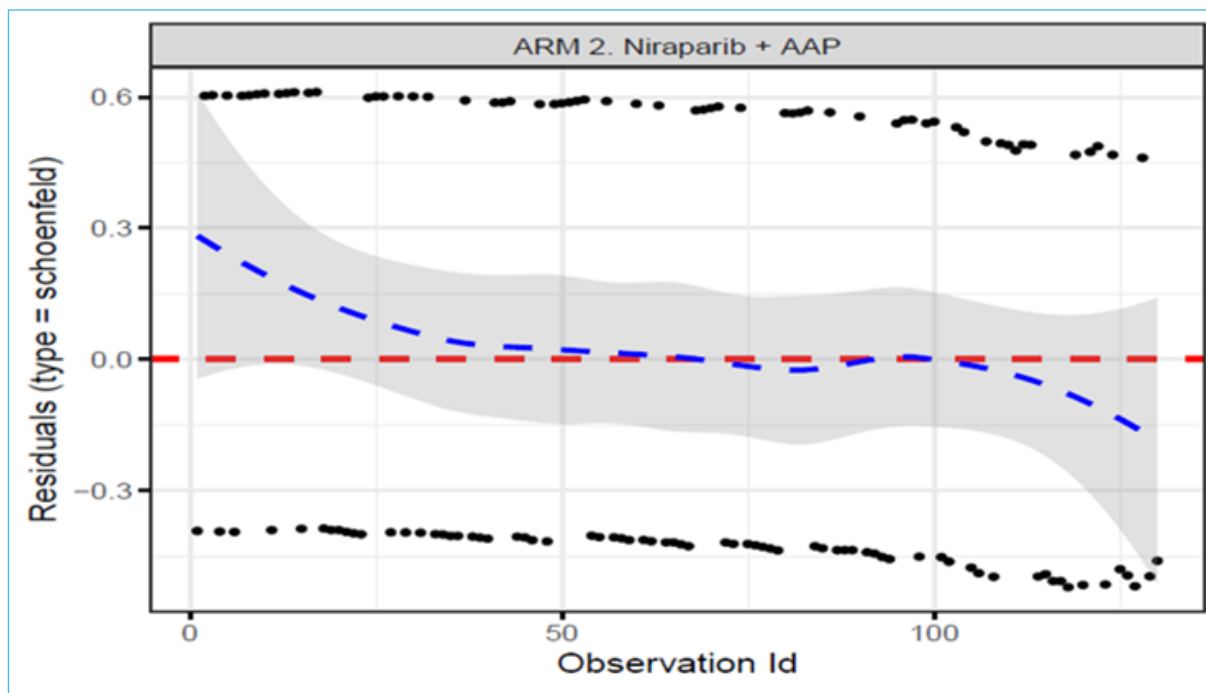
Wykres 13. Wykres hazardu skumulowanego dla OS, populacja z obecną mutacją BRCA1/2.



Wykres 14. Wykres log-log dla OS, populacja z obecną mutacją BRCA1/2.



Wykres 15. Statystyczny test Schoenfelda dla OS, populacja BRCA1/2.



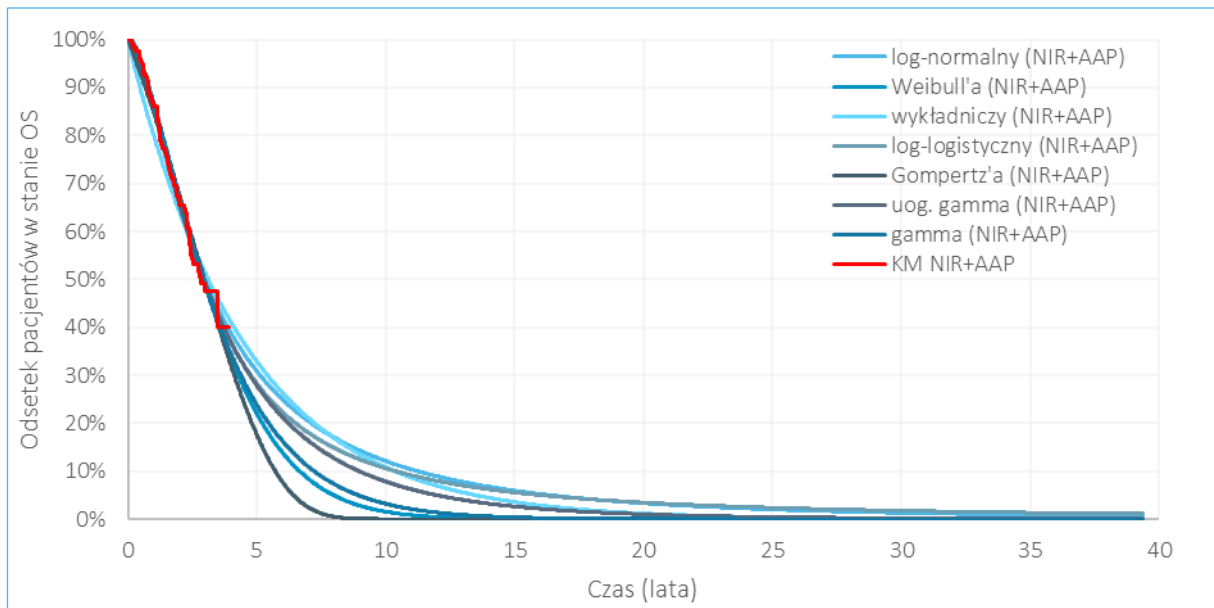
Wartość prawdopodobieństwa testowego w teście Schoenfelda wynosiła 0,388, co odpowiada się za odrzuceniem założenia o spełnieniu warunków do zastosowania modelowania metodą hazardu proporcjonalnego. Potwierdzają to również wykresy log-log i hazardu proporcjonalnego, na których widoczne są liczne przecięcia się krzywych.

W kolejnych podrozdziałach opisano wszystkie dostępne możliwości oszacowania czasu przeżycia całkowitego dla porównywanych interwencji.

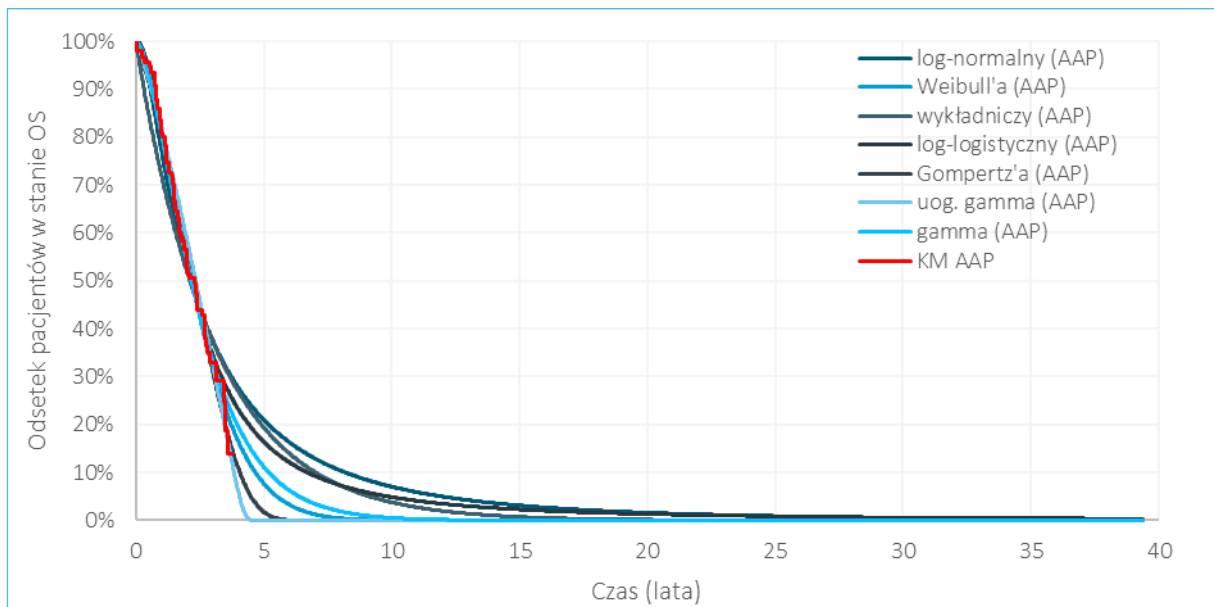
4.8.3.1 Indywidualne dopasowanie modeli parametrycznych

Jedną z metod oszacowania czasu przeżycia całkowitego dla porównywanych interwencji jest niezależne dopasowanie modeli parametrycznych niezależnie do obydwóch ramion badania. W tym celu wykorzystano najczęściej stosowane w modele parametryczne w przypadku chorób onkologicznych, tzn. model Weibul'a, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertz'a, uogólniony gamma oraz gamma. Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowane modele parametryczne do danych z badania oddzielnie dla ramion NIR+AAP oraz AAP.

Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia niraparyb + AAP (OS).



Wykres 17. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia AAP (OS).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych według kryterium dopasowania Akaike (AIC) oraz wg kryterium Bayesowskiego (BIC), a także medianę i średni czas leczenia dla dopasowanych krzywych.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie OS w ramionach niraparyb + AAP i AAP.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana OS (niedyskontowane LY)	Średnia OS (niedyskontowane LY)
niraparyb + AAP				
log-logistyczny	554,43	559,89	2,92	2,67
log-normalny	554,65	560,10	2,98	2,67
gamma	554,83	560,28	2,92	2,67
Weibull'a	555,55	561,01	2,93	2,67
uog. gamma	556,24	564,43	2,94	2,67
Gompertz'a	559,30	564,76	2,97	2,65
wykładniczy	562,15	564,88	3,12	2,61
PBO + AAP				
Weibull'a	661,14	666,58	2,19	2,23
Gompertz'a	661,16	666,60	2,28	2,23
gamma	663,24	668,68	2,17	2,23
uog. gamma	663,03	671,19	2,34	2,25
log-logistyczny	665,29	670,73	2,17	2,27
wykładniczy	675,75	678,47	2,12	2,16
log-normalny	679,05	684,49	2,17	2,26

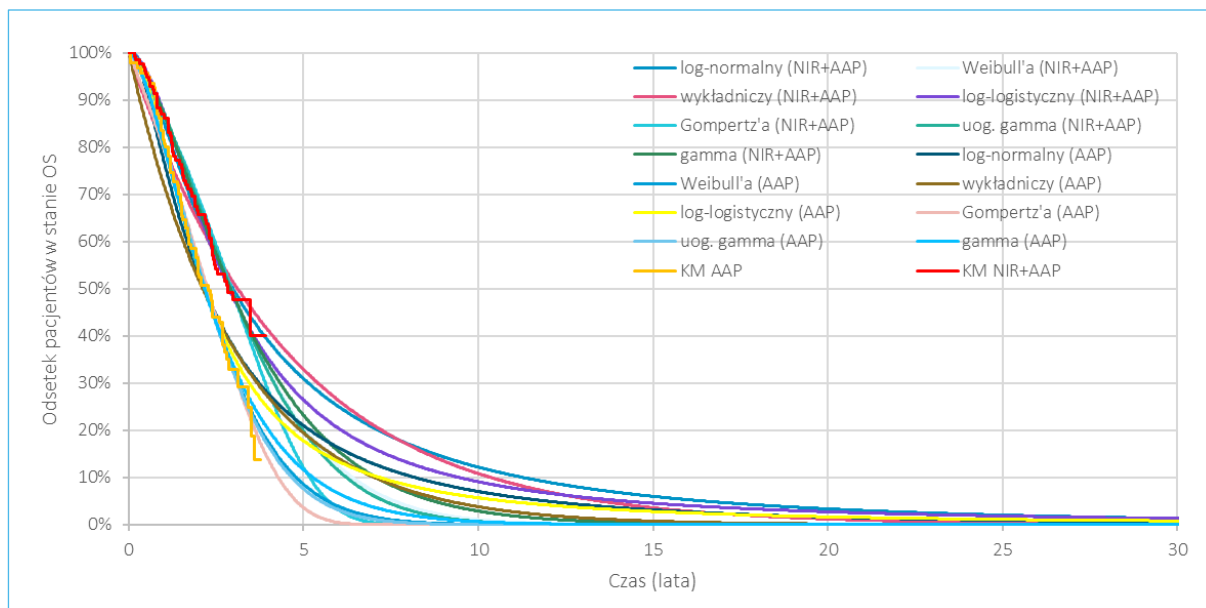
W oparciu o wyniki kryterium AIC i BIC można stwierdzić, że w ramieniu niraparyb + AAP najlepszym dopasowaniem cechuje się model log-logistyczny, natomiast w ramieniu AAP najlepszy wynik uzyskano dla rozkładu Weibull'a. Wybór potwierdzono również oceną wizualną.

W badaniu *MAGNITUDE* nie porównywano terapii NIR+AAP z enzalutamidem. Powoduje to konieczność wykorzystania modelowania metodą hazardu proporcjonalnego (zob. Rozdział 4.8.3.3, str.50).

4.8.3.2 Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych

Alternatywnym sposobem estymacji przeżycia całkowitego w oparciu o dane z badania rejestracyjnego jest wspólne dopasowanie modelu parametrycznego. W tym celu dane dotyczące OS dla ramion niraparyb + AAP oraz PBO + AAP połączono. Do danych dopasowano modele parametryczne Weibull'a, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertz'a, uogólniony gamma oraz gamma. Na poniższych wykresach przedstawiono dopasowane modele parametryczne do ramion niraparyb + AAP oraz AAP.

Wykres 19. Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion niraparyb + AAP i AAP (OS).



W kolejnej tabeli przedstawiono ocenę dopasowania modeli parametrycznych według kryterium dopasowania Akaike (AIC) oraz wg kryterium Bayesowskiego (BIC), a także medianę i średni czas leczenia dla dopasowanych krzywych.

Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie OS w ramionach niraparyb + AAP i AAP, dopasowanie wspólne.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana OS (niedyskontowane LY)		Średnia OS (niedyskontowane LY)	
			Niraparyb + AAP	AAP	Niraparyb + AAP	AAP
Weibull'a	1 214,94	1 225,19	2,92	2,18	2,68	2,26
gamma	1 216,16	1 226,40	2,91	2,17	2,67	2,27
log-logistyczny	1 218,27	1 228,52	2,87	2,18	2,67	2,31
uog. gamma	1 216,87	1 230,53	2,92	2,19	2,68	2,25
Gompertz'a	1 219,74	1 229,99	2,94	2,25	2,67	2,24
log-normalny	1 231,70	1 241,95	2,98	2,17	2,67	2,30
wykładniczy	1 237,90	1 244,73	3,12	2,12	2,61	2,21

W oparciu o ocenę wizualną dopasowania krzywych parametrycznych jak i kryteriów statystycznych AIC i BIC stwierdzono, że uzyskane dystrybucje prawidłowo oszacowują dalsze przeżycie całkowite w oparciu o krzywe KM. Za najlepszy model uznano model Weibull'a, co potwierdza ocena wg kryteriów statystycznych. Krzywa parametryczną dla enzalutamidu odtworzono metodą hazardu proporcjonalnego (zob. Rozdział 4.8.3.3, str.50).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Należy zaznaczyć, że metoda ta nie jest zalecana w przypadku niespełnienia warunków metody hazardu proporcjonalnego dla obu ramion.

4.8.3.3 Modelowanie z wykorzystaniem hazardu względnego

Alternatywą modelowania krzywych czasu przeżycia całkowitego jest zastosowanie hazardu proporcjonalnego. W tym celu konieczne jest w pierwszej kolejności wyznaczenie krzywej referencyjnej, na podstawie której odtworzone zostaną modele parametryczne dla pozostałych interwencji. Należy zaznaczyć, że metoda ta jest dozwolona przy założeniu, że krzywe komparatorów zmieniają się proporcjonalnie do ramienia referencyjnego. W badaniu *MAGNITUDE* bezpośrednio porównywano ze sobą terapie NIR+AAP oraz AAP, dla których dostępne są krzywe Kaplana-Meier'a, dlatego możliwe jest zastosowanie hazardu proporcjonalnego zarówno do ramienia NIR+AAP jak i AAP. W kolejnej tabeli przedstawiono wartości HR, które można wykorzystać do modelowania krzywych OS dla porównywanych interwencji.

Tabela 12. Wartości HR(OS), które można wykorzystać do modelowania czasu przeżycia całkowitego.

Parametr	Wartość HR	Źródło
HR(OS) NIR+AAP vs AAP	0,69 (0,45; 1,05)	<i>MAGNITUDE</i>
HR(OS) AAP vs NIR+AAP	1,45 (0,95; 2,22)	Obliczone na podstawie HR w badaniu <i>MAGNITUDE</i>
HR(OS) NIR+AAP vs ENZ	0,86 (0,54; 1,35)	<i>AKL Akeega 2023</i>
HR(OS) ENZ vs NIR+AAP	1,16 (0,74; 1,85)	Obliczone na podstawie wyników porównania sieciowego w <i>AKL Akeega 2023</i>
HR(OS) AAP vs ENZ	0,98 (0,82; 1,17)	<i>AKL Akeega 2023</i>
HR(OS) ENZ vs AAP	1,02 (0,85; 1,22)	Obliczone na podstawie wyników porównania sieciowego w <i>AKL Akeega 2023</i>

4.8.3.4 Łączona krzywa Kaplana-Meiera z modelem parametrycznym

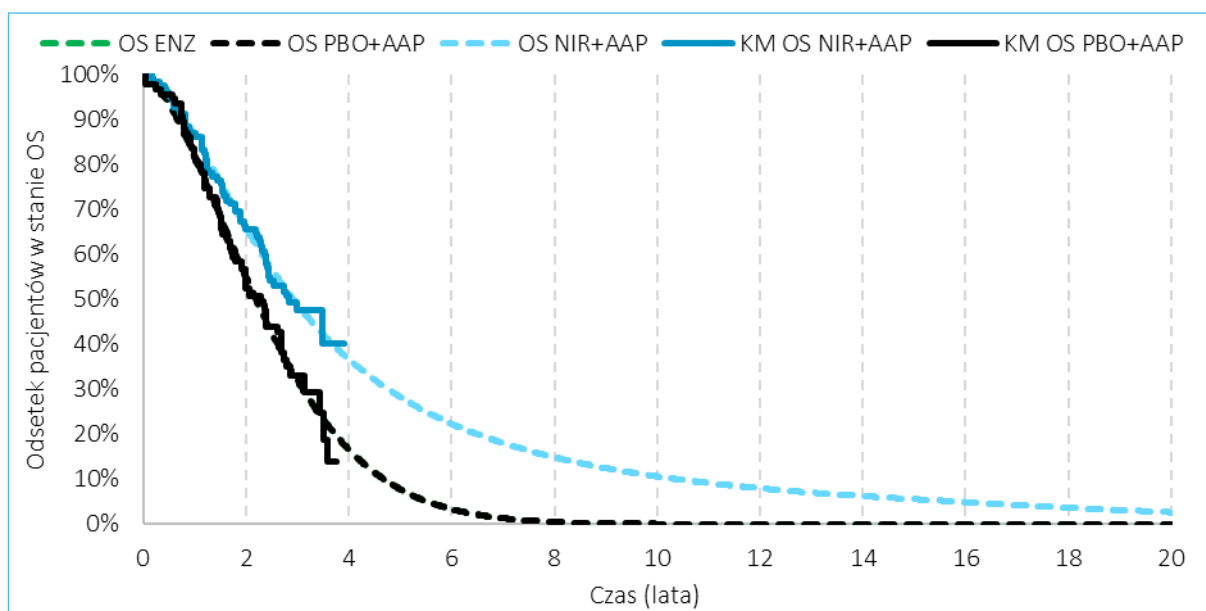
Niniejsza analiza opiera się o dane z rejestracyjnego badania *MAGNITUDE*, w którym niezależnie dla ramion niraparyb + AAP oraz PBO + AAP zbierano dane dotyczące przeżycia całkowitego. Czas obserwacji dla populacji z potwierdzoną mutacją BRCA1/2 w badaniu wynosił 35,9 mies. W celu dokładniejszego odniesienia się do danych z badania istnieje możliwość wykorzystania krzywej mieszanej, w której w okresie pierwszych 35,9 mies. wykorzystywane są krzywe KM dla obu ramion, po czym stosuje się jeden z modeli parametrycznych wcześniej dobranych do poszczególnych krzywych. Podejście to nie jest właściwe w przypadku porównywania interwencji z badania *MAGNITUDE* z komparatorami z innych badań, ponieważ przebieg krzywych Kaplana-Meiera jest specyficzny dla każdego badania i zastosowanie

hazardu proporcjonalnego mogłoby powodować uzyskanie nierzeczywistych wyników. Z tego względu krzywa łączona nie jest preferowana do wykorzystania w wariancie podstawowym.

4.8.3.5 Krzywe czasu przeżycia całkowitego przyjęte w analizie

W niniejszym podrozdziale przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego przyjęte w ramach wariantu podstawowego. Zgodnie z argumentacją przedstawioną w Rozdziale 4.8.3 krzywe KM dla ramion NIR+AAP i AAP nie spełniają założeń hazardu proporcjonalnego, dlatego jako najlepszą metodę oszacowania czasu przeżycia całkowitego uznano niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych z badania *MAGNITUDE*. Na podstawie wyników kryteriów statystycznych AIC i BIC i oceny wizualnej za najlepiej dopasowany model dla ramienia NIR+AAP uznano model log-logistyczny, natomiast w ramieniu AAP – model Weibull’a. Jako że enzalutamid nie stanowił bezpośredniego komparatora dla leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, skojarzonego z prednizonem lub prednizolonem, w celu oszacowania czasu przeżycia całkowitego pacjentów w tym ramieniu przyjęto, że przeżycie pacjentów będzie identyczne do przeżycia pacjentów leczonych octanem abirateronu. Wykorzystanie krzywej dla placebo+AAP jest zasadne, ponieważ obie interwencje stanowią hormonoterapię nowej generacji i cechują się podobną skutecznością kliniczną. Uzyskane krzywe OS dla porównywanych interwencji przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 20. Krzywe OS przyjęte w wariancie podstawowym.



W kolejnej tabeli przedstawiono medianę oraz średni czas przebywania pacjentów w stanie OS uzyskane dla powyższych krzywych.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

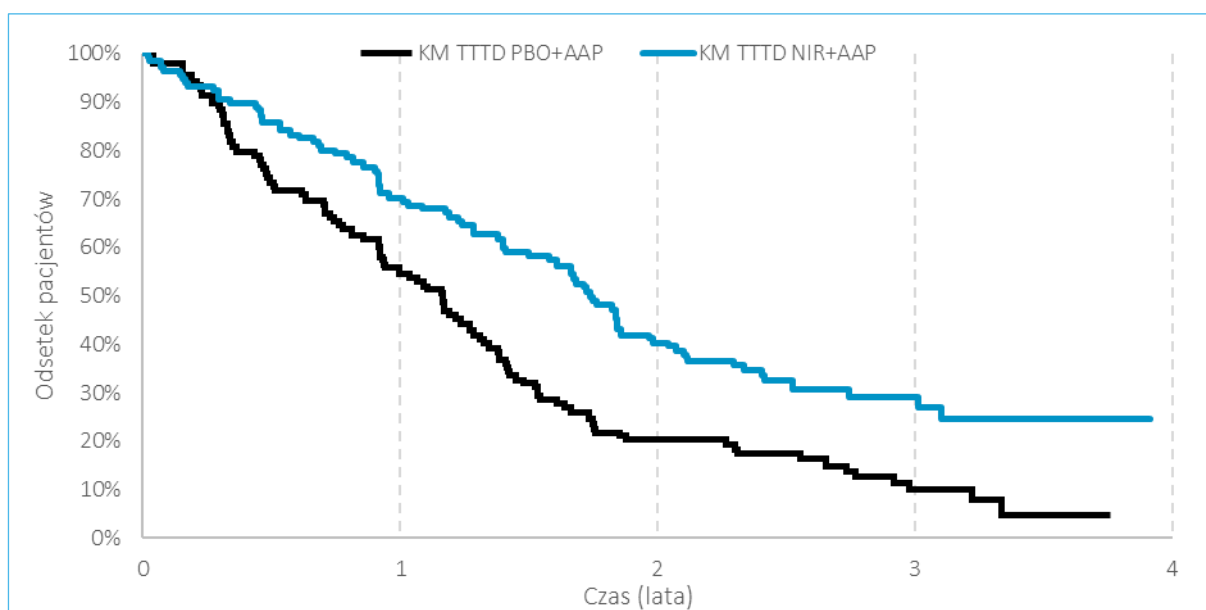
Tabela 13. Mediana i średni czas przebywania pacjentów w stanie OS.

Ramię leczenia	Mediana OS	Średnia OS
Niraparyb + AAP	2,93 lat	4,82 lat
AAP	2,20 lat	2,49 lat
Enzalutamid	2,20 lat	2,49 lat

4.8.4 Czas leczenia

Przebywanie pacjentów w stanie rPFS nie jest jednoznaczne z otrzymywaniem aktywnego leczenia. U części pacjentów może wystąpić konieczność wcześniejszego przerwania terapii, przykładowo z powodu zdarzeń niepożądanych. Z tego względu w badaniu *MAGNITUDE* odnotowywano również czas do zakończenia leczenia TTTD, na podstawie którego szacowany jest czas leczenia w analizie. Został on zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do momentu jego przerwania niezależnie od przyczyny. Czas leczenia jest kluczowym parametrem, względem którego obliczane są koszty terapii. W niniejszej analizie czas leczenia pacjentów modelowano niezależnie od czasu przebywania w stanie rPFS, przy jednoczesnym zachowaniu korelacji między czasem przerwania leczenia a progresją choroby. W przypadku terapii, które mają określony maksymalny czas ich stosowania, istnieje możliwość ograniczenia długości terapii w modelu ekonomicznym.

Wykresy Kaplana-Meiera dla populacji z dodatnią mutacją BRCA1/2 przedstawiono poniżej.

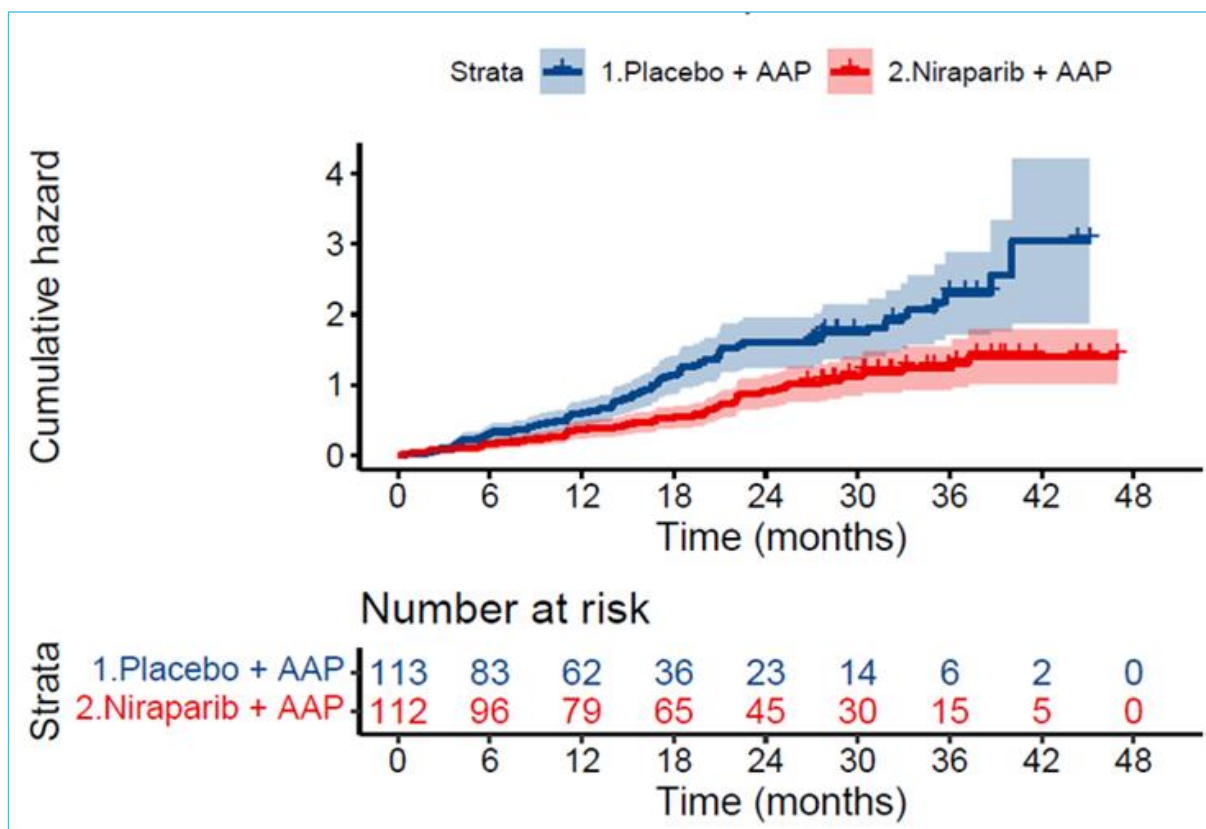
Wykres 21. Wykresy Kaplana-Meiera dla czasu leczenia (*MAGNITUDE*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

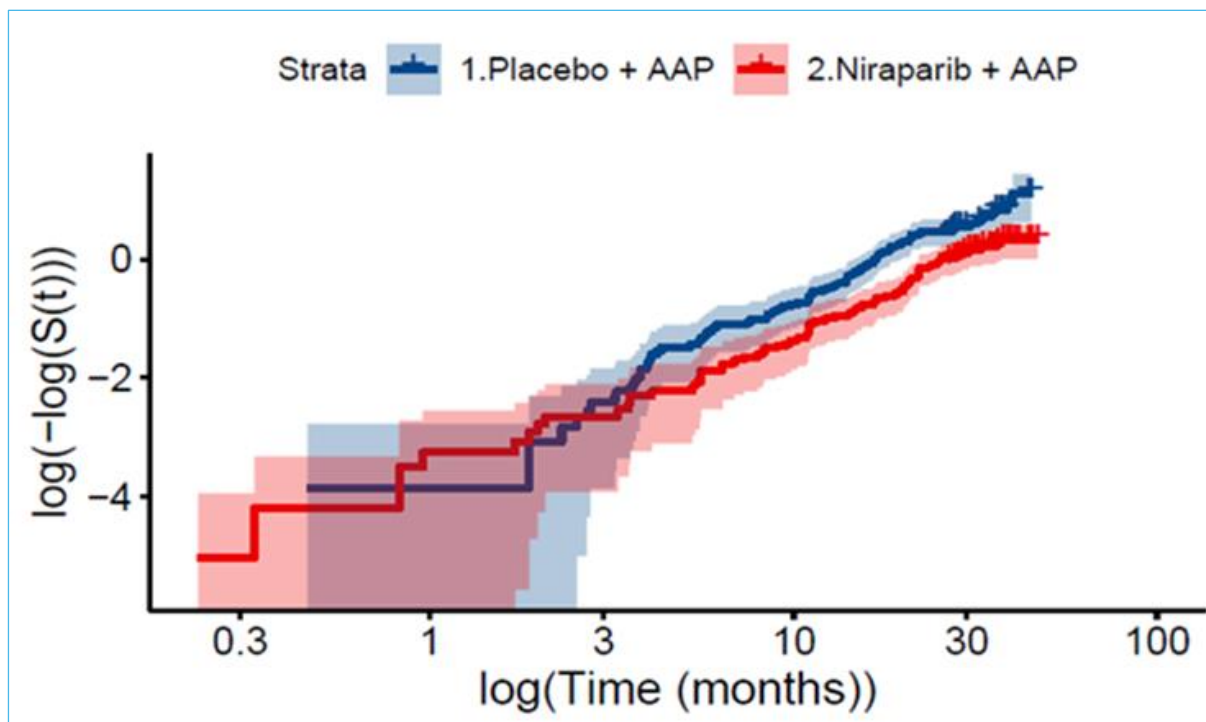
w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Mediana TTTD w ramieniu niraparyb + AAP wynosiła 20,9 miesięcy, natomiast w ramieniu AAP - 14,0 miesięcy. HR(TTTD) NIR+AAP vs AAP wynosił 0,56 (95% CI: 0,41; 0,75; p = 0,001). Założenia hazardu proporcjonalnego w przypadku porównywanych interwencji w badaniu *MAGNITUDE* testowano z wykorzystaniem wykresu hazardu skumulowanego (Wykres 22), wykresu log-log (Wykres 23), a także statystycznego testu Schoenfelda (Wykres 24).

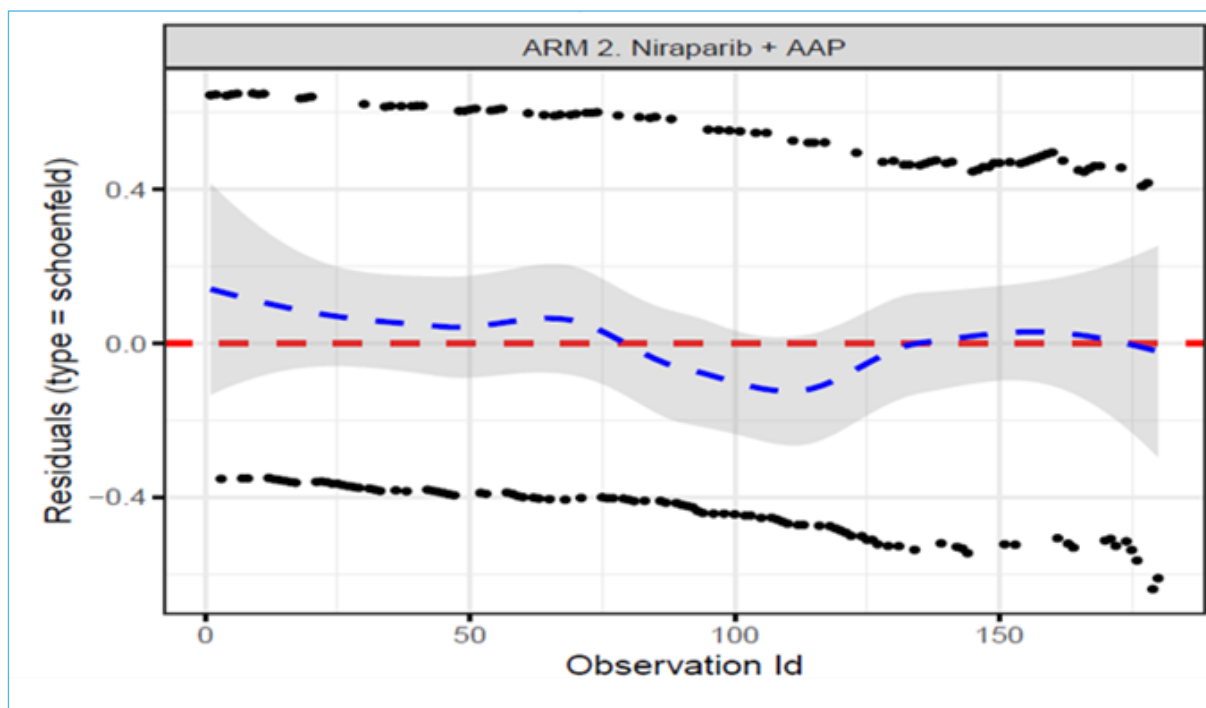
Wykres 22. Wykres hazardu skumulowanego dla TTTD (*MAGNITUDE*).



Wykres 23. Wykres log-log dla TTD (MAGNITUDE).



Wykres 24. Wykres Schoenfelda dla TTD (MAGNITUDE).



Test Shoenfelda potwierdza, że założenia hazardu proporcjonalnego nie zostały spełnione ($p = 0,902$). Potwierdzają to również liczne przecięcia się krzywych na wykresie log-log. Z tego względu uznano, że

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

zastosowanie hazardu proporcjonalnego dla TTTD nie jest właściwym podejściem do szacowania czasu leczenia.

Oszacowanie czasu leczenia w niniejszej analizie może być zrealizowane na podstawie:

- czasu do zakończenia leczenia (dla ramion niraparyb + AAP i AAP),
- czasu do progresji,
- mediany czasu leczenia.

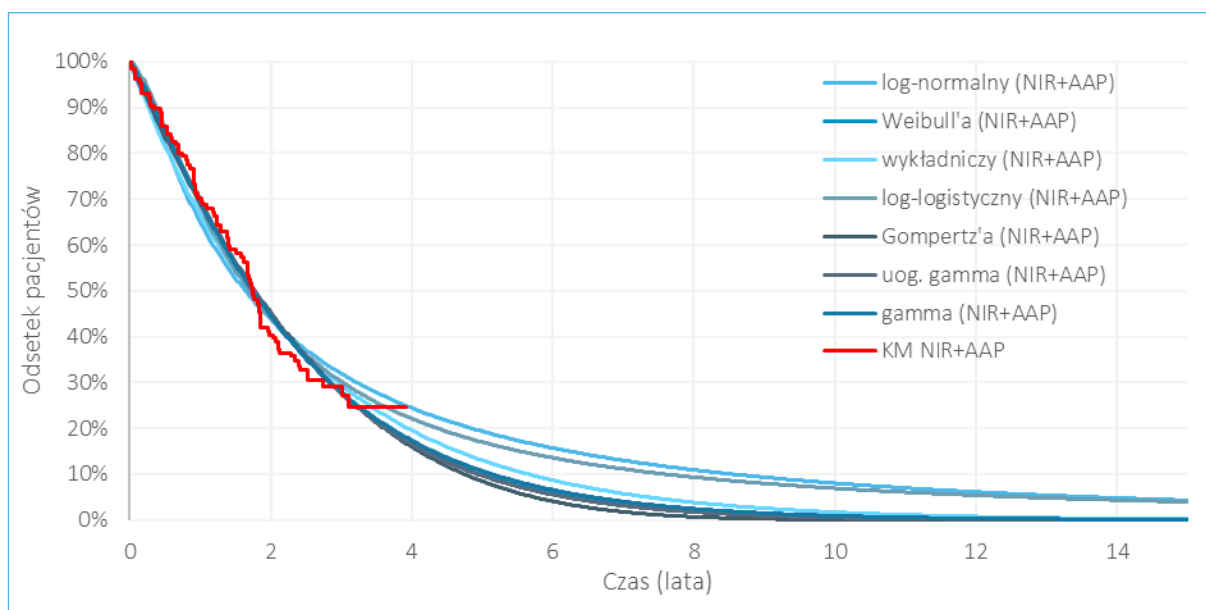
4.8.4.1 Modelowanie na podstawie czasu do zakończenia leczenia TTTD

Czas do zakończenia leczenia (TTTD) został zdefiniowany jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia niezależnie od przyczyny, z jakiej to nastąpiło. Dla ramion NIR+AAP oraz AAP możliwe jest oddzielne dopasowanie modelu parametrycznego do danych z badania lub dopasowanie wspólne.

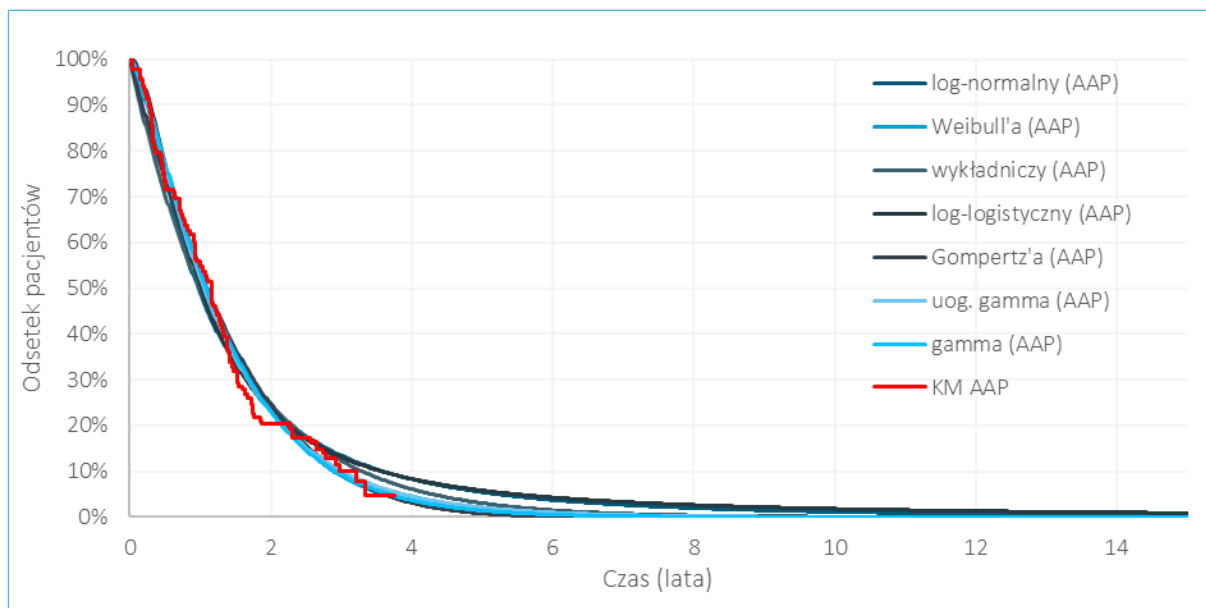
Indywidualne dopasowanie

W celu indywidualnego dopasowania krzywej parametrycznej do danych z badania zastosowano modele standardowo stosowane w analizach ekonomicznych, tzn. model Weibull'a, wykładniczy, log-normalny, log-logistyczny, Gompertz'a, uogólniony gamma oraz gamma. Zostały one dopasowane niezależnie do ramion NIR+AAP oraz AAP. Dopasowane krzywe dla obu ramion przedstawiono poniżej.

Wykres 25. TTTD dla pacjentów w ramieniu niraparyb + AAP.



Wykres 26. TTTD dla pacjentów w ramieniu AAP.



W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki statystycznego dopasowania wg kryteriów AIC i BIC, a także medianę i średni czas TTTD dla obu ramion.

Tabela 14. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie TTTD w ramionach niraparyb + AAP i PBO + AAP.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana TTTD (niedyskontowane LY)	Średnia TTTD (niedyskontowane LY)
niraparyb + AAP				
wykładniczy	704,51	707,23	1,70	1,95
Weibull'a	704,51	709,96	1,76	1,97
gamma	704,62	710,08	1,74	1,97
Gompertza	705,39	710,85	1,77	1,97
log-logistyczny	706,66	712,12	1,69	2,01
uogólniony gamma	706,50	714,68	1,76	1,97
log-normalny	714,30	719,76	1,64	1,99
PBO + AAP				
gamma	765.06	770.50	1,08	1,34
Weibull'a	766.07	771.50	1,10	1,34
log-logistyczny	766.86	772.30	1,01	1,38
uog. gamma	766.59	774.75	1,05	1,34
wykładniczy	770.36	773.08	0,99	1,33
Gompertza	769.93	775.37	1,09	1,34

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

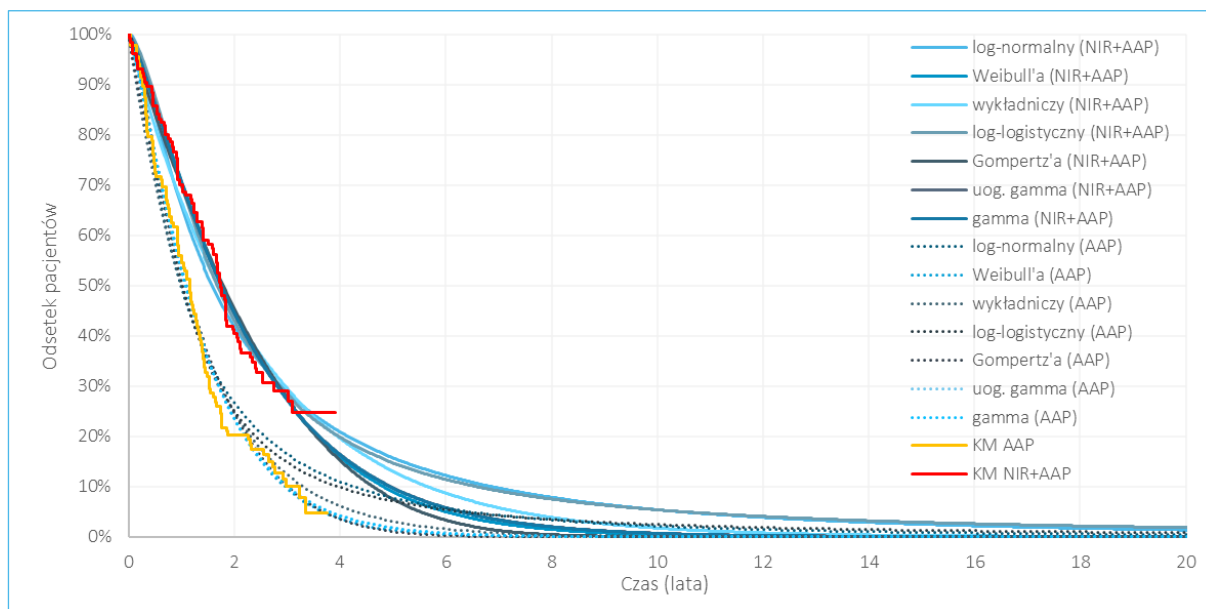
Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana TTTD (niedyskontowane LY)	Średnia TTTD (niedyskontowane LY)
log-normalny	770.07	775.51	1,08	1,32

W oparciu o wyniki oceny wg AIC i BIC, w ramieniu niraparyb + AAP najlepszym dopasowaniem cechuje się dystrybucja wykładnicza. Pomimo dobrego dopasowania do danych z badania, w dalszym horyzoncie czasowym model wykładniczy prowadzi do przeszacowania czasu leczenia pacjentów. Z tego względu za najlepszy wybór uznano drugi w kolejności model Weibull'a. Natomiast w ramieniu AAP najlepszym dopasowaniem cechuje się model gamma, który na podstawie oceny wizualnej uznano za właściwy do przyjęcia w ramach analizy podstawowej.

Wspólne dopasowanie

Na potrzeby wspólnego dopasowania krzywej parametryczne dane o TTTD z badania *MAGNITUDE* dla ramion niraparyb + AAP oraz PBO + AAP połączono. Następnie analogicznie do indywidualnego dopasowania opisanego powyżej dopasowano standardowo stosowane modele parametryczne. Dopasowane krzywe przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 27. Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych do TTTD (*MAGNITUDE*).



W tabeli poniżej znajdują się wyniki dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC, a także mediany i średni czas przebywania w stanie TTTD.

Tabela 15. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie TTTD w ramionach niraparyb + AAP i PBO + AAP, dopasowanie wspólne.

Model parametryczny	AIC	BIC	Mediana TTTD (niedyskontowane LY)		Średnia TTTD (niedyskontowane LY)	
			Niraparyb + AAP	PBO + AAP	Niraparyb + AAP	PBO + AAP
gamma	1 468,47	1 478,72	1,76	1,07	1,98	1,35
Weibull'a	1 468,89	1 479,14	1,77	1,09	1,98	1,35
uog, gamma	1 470,47	1 484,13	1,75	1,07	1,98	1,35
wykładniczy	1 474,87	1 481,70	1,70	0,99	1,95	1,34
log-logistyczny	1 473,39	1 483,64	1,68	1,01	1,99	1,42
Gompertz'a	1 473,43	1 483,68	1,79	1,07	1,97	1,34
log-normalny	1 486,83	1 497,08	1,58	0,98	1,94	1,44

Na podstawie oceny wizualnej oraz wyników kryteriów statystycznych stwierdzono, że wszystkie modele zostały prawidłowo dopasowane do danych z badania *MAGNITUDE* oraz prawidłowo odwzorowują długoterminową prognozę dotyczącą czasu leczenia. Jako najlepiej dopasowany uznano model gamma. Należy zaznaczyć, że wspólne dopasowanie krzywych nie jest zalecane z powodu niespełnienia kryteriów proporcjonalności krzywych TTTD dla NIR+AAP i AAP.

4.8.4.2 Leczenie do momentu progresji

Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne dla leku Akeega oraz proponowany projekt programu lekowego terapia schematem niraparyb + AAP może być stosowana, analogicznie do interwencji w tym samym wskazaniu, do momentu progresji choroby. Umożliwia to przyjęcia założenia, że leczenie będzie kontynuowane do momentu wystąpienia zdarzenia w stanie rPFS. Oznacza to, że leczenie będzie trwało do momentu progresji choroby lub zgonu pacjenta, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze.

4.8.4.3 Krzywe TTTD przyjęte w wariancie podstawowym

W niniejszym podrozdziale przedstawiono krzywe czasu TTTD zastosowane w wariancie podstawowym przeprowadzanej analizy.

Ze względu na dojrzałość danych o czasie leczenia pacjentów w obu ramionach badania *MAGNITUDE*, jako najlepszą metodę oszacowania czasu leczenia dla obydwóch interwencji uznano niezależne dopasowanie krzywych parametrycznych. W ramieniu NIR+AAP, biorąc pod uwagę kryteria statystyczne AIC i BIC oraz ocenę wizualną, zdecydowano o wyborze modelu Weibull'a. Z kolei dla ramienia AAP wybrano model gamma.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Enzalutamid nie był komparatorem w badaniu *MAGNITUDE*, przez co brak danych o czasie leczenia dla tej interwencji. Biorąc pod uwagę, że zgodnie z zapisami programu lekowego B.56, w ramach którego finansowane jest leczenie enzalutamidem pacjentów z mCRPC, pacjenci mogą być leczeni do momentu progresji choroby, w ramieniu enzalutamidu przyjęto, że czas leczenia będzie równy czasowi przebywania pacjentów w stanie rPFS. Uzyskane krzywe czasu leczenia przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 28. Krzywe czasu leczenia przyjęte w wariancie podstawowym.

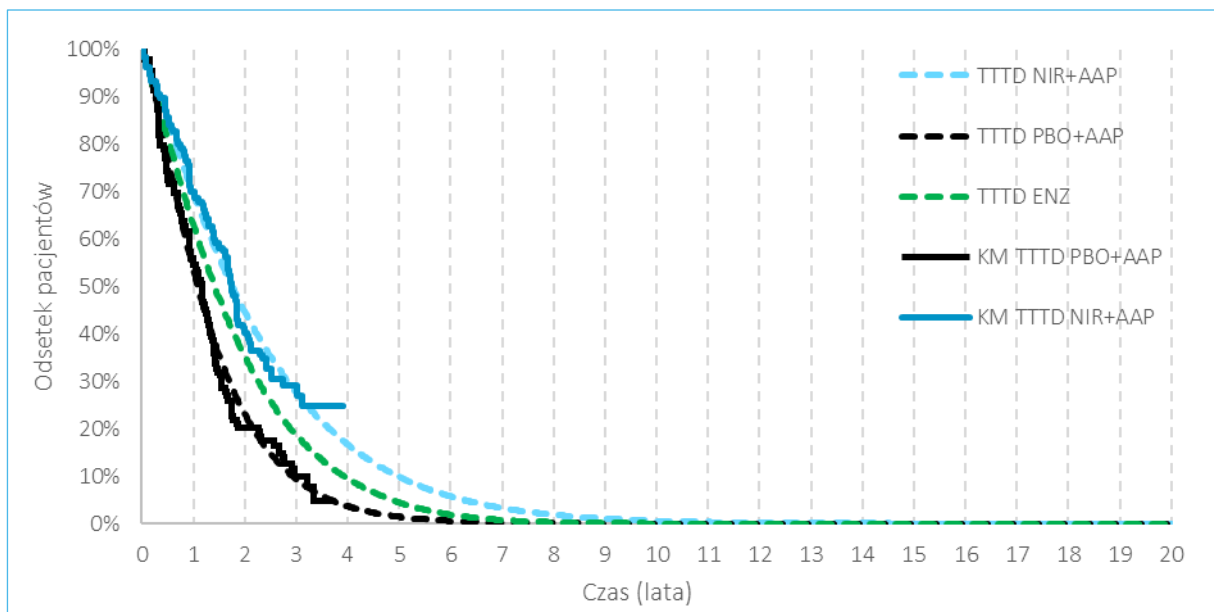


Tabela 16 przedstawia medianę oraz średni czas leczenia pacjentów w analizie podstawowej.

Tabela 16. Mediana i średni czas leczenia pacjentów, analiza podstawowa.

Ramię leczenia	Mediana czasu leczenia	Średni czas leczenia
Niraparyb + AAP	1,76 lat	2,30 lat
AAP	1,09 lat	1,40 lat
Enzalutamid	1,82 lat	1,82 lat

4.9 Użyteczności stanów zdrowia (CUA)

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla produktu leczniczego Akeega, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od progresji choroby,
- okres po wystąpieniu progresji choroby,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

- zgon.

4.9.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICER.

W pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, co jest zgodne z wytycznymi *AOTMiT 2016*.

Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są: brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (do 5 lat od momentu publikacji) oraz uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

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

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

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 10 listopada 2023 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenie dotyczące uwzględniania użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Uwzględniono publikację w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku gruczołu krokowego.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
rodzaj badania	przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	inny rodzaj badania
populacja	chorzy na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
wyniki	użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji choroby i po progresji choroby)	brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
metoda pomiaru	kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszy, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
język	angielski lub polski	inny niż określony w kryteriach włączenia
data publikacji	ostatnie 5 lat (w przypadku przeglądów systematycznych) licząc od dnia wyszukiwania	inna niż data określona w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *Medline (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie *Pubmed*.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	prostate or prostatic	273 066
#2	Metastatic	1 339 787
#3	Cancer OR Cancers OR Malignancy OR Malignancies OR Malignant OR Neoplasms OR Neoplasm OR Neoplasias OR Neoplasia OR Tumors OR Tumor	5 678 094
#4	„castrate resistant” OR “castration resistant”	12 799
#5	mCRPC	2 950
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	2 787
#7	utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR “health status”[tiab] OR “health preference”[tiab] OR “preference based measure”[tiab] OR “preference based measures”[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR “HUI”[tiab] OR “HUI3”[tiab] OR “HUI-3”[tiab] OR “HUIIII”[tiab] OR “HUI-III”[tiab] OR “SF- 6D”[tiab] OR “SF6D”[tiab] OR “short-form six-dimension”[tiab]	359 451
#8	#6 AND #7	126

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

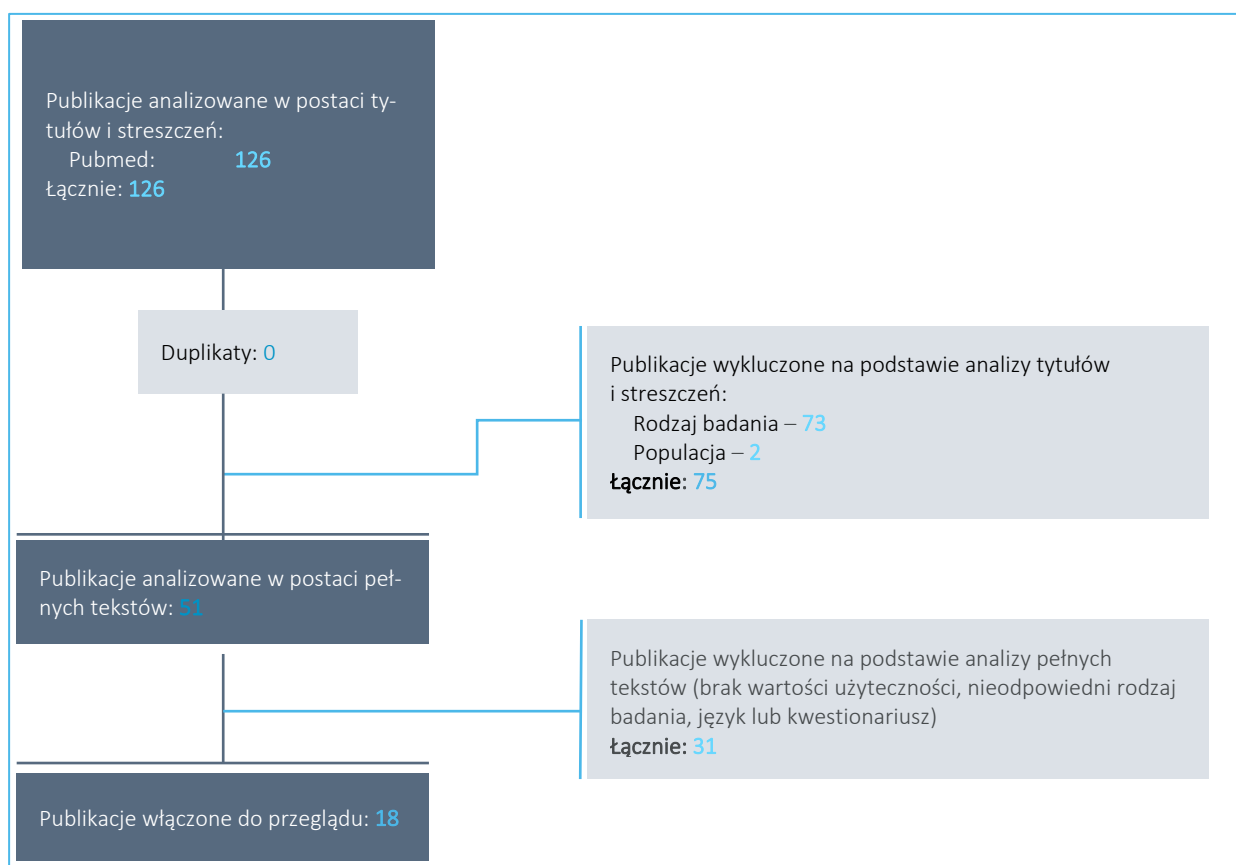
w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
----	----------------------	--------

Data wyszukiwania: 10 listopada 2023 rok

Wykres 29 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 29. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z mCRPC.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 18 publikacji. W trakcie przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 19. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
<i>Bahl 2015</i>	Ocena jakości życia i bezpieczeństwa na podstawie danych z badania fazy IIIB/IV (<i>The United Kingdom Early Access Programme</i>) chorych z mCRPC leczonych kabazytakselem, wcześniej leczonych docetakselem	Pacjenci z potwierdzonym mCRPC leczeni kabazytakselem, otrzymujący wcześniej terapię schematem zawierającym docetaksel (UK) N = 112, z wyszczególnieniem pacjentów, którzy przyjęli 10 cykli terapii kabazytakselem (n = 28)	EQ-5D-3L	<p>Wszyscy pacjenci</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość początkowa: 0,698 po 2. cyklach: 0,731 po 4. cyklach: 0,767 po 6. cyklach: 0,762 po 8. cyklach: 0,783 po 10. cyklach: 0,818 <p>Pacjenci, którzy otrzymali 10 cykli kabazytakselu</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość początkowa: 0,722 po 2. cyklach: 0,786 po 4. cyklach: 0,777 po 6. cyklach: 0,803 po 8. cyklach: 0,815 po 10. cyklach: 0,816
<i>Barqawi 2019</i>	Analiza kosztów efektywności terapii abirateron + prednizon (<i>COU-AA-301</i>), kabazytaksel + prednizon (<i>TROPIC</i>) i enzalutamidem (<i>AFFIRM</i>) pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem	Pacjenci z mCRPC, oporni na leczenie docetakselem	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> stan bez progresji: 0,617 (SE: 0,55-0,68) stan po progresji: 0,37 (0,33-0,41) <p>Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs III/IV stopnia</p> <ul style="list-style-type: none"> anemia: -0,119 biegunka: -0,212 zmęczenie: -0,473 ból pleców: -0,067 neutropenia: -0,131 ból kości: -0,067
<i>Body 2019</i>	Ocena wpływu przerzutów do kości na jakość życia oraz ból u pacjentów z rakiem prostaty, na podstawie niezależnego, wielonarodowego, przekrojowego	Pacjenci z rakiem prostaty (N = 3 667, Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, UK), z wyróżnieniem ze względu na obecność i rodzaj przerzutów:	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z przerzutami do kości: 0,65 (95% CI: 0,62; 0,68) Pacjenci bez przerzutów do kości: 0,81 (95% CI: 0,78; 0,84)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
	badania ankietowego dla Adelphi Prostate Cancer Disease Specific Programme	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do kości, n = 1 971 (uwzględnionych 570), przerzuty inne niż kostne, n = 551 (uwzględnionych 215) 		
<i>Dearden 2018</i>	Porównanie stanów pacjentów leczonych AAP i enzalutamidem z powodu mCRPC, z wykorzystaniem kwestionariuszy PRO (patient-reported outcome)	<p>Pacjenci z mCRPC (N = 152, Francja, Niemcy, UK) przed lub po chemioterapii, z podziałem na:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeni AAP: 78 leczeni ENZA: 74 	EQ-5D-5L	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni AAP: 0,84 (SD: 0,20) Pacjenci leczeni ENZA: 0,80 (SD: 0,23)
<i>Diels 2015</i>	Mapowanie użyteczności zgodnych z EQ-5D na podstawie kwestionariusza FACT-P, na podstawie danych z przekrojowego obserwacyjnego badania pacjentów z mCRPC	<p>Dorośli pacjenci z mCRPC (N = 602, Niemcy, Francja, Holandia, UK, Belgia, Szwecja), z podziałem na:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieleczeni chemioterapią, n = 236 w trakcie chemioterapii, n = 223 po chemioterapii, n = 143 	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy: 0,66 (SE: 0,01) nieleczeni chemioterapią: 0,70 (SE: 0,02) w trakcie chemioterapii: 0,66 (SE: 0,02) po chemioterapii: 0,60 (SE: 0,03)
<i>Ghtnekar 2014</i>	Mapowanie użyteczności zgodnych z EQ-5D na podstawie kwestionariusza FACT-P dla pacjentów z mCRPC z badania <i>AFFIRM</i>	Pacjenci z mCRPC z badania <i>AFFIRM</i>	EQ-5D	<p>wartość hipotetyczna (UK)</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilna choroba: 0,688 progresja choroby: 0,603 <p>wartość doświadczalna (Szwecja)</p> <ul style="list-style-type: none"> stabilna choroba: 0,826 progresja choroby: 0,784
<i>Heindreich 2016</i>	Ocena wpływu leczenia enzalutamidem vs bikalutamidem na jakość życia (HRQOL) pacjentów z bezobjawowym lub łagodnym mCRPC w międzynarodowym, randomizowanym, <i>double-blinded</i> , badaniu II fazy <i>TERRAIN</i>	<p>Pacjenci z mCRPC o łagodnym przebiegu lub bezobjawowym (N = 375), z podziałem na ramiona badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci leczeni enzalutamidem, n = 184 pacjenci leczeni bikalutamidem, n = 191 	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> leczeni enzalutamidem: 0,81 (SD: 0,20) leczeni bikalutamidem: 0,83 (SD: 0,18)
<i>Hill 2019</i>	Analiza kosztów-efektywności terapii enzalutamid + metformina w leczeniu mCRPC	Pacjenci z mCRPC	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> 1. linia leczenia: 0,83 2. linia leczenia, przed chemioterapią: 0,70 leczenie chemioterapią: 0,66 leczenie po chemioterapii: 0,6

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> BSC: 0,5 uraz mózgowo-naczyniowy: -0,15
Ivanescu 2014	Mapowanie użyteczności zgodnych z EQ-5D na podstawie kwestionariusza FACT-P dla pacjentów z mCRPC w badaniu z randomizacją, <i>double-blinded, placebo-controlled</i>	Pacjenci z mCRPC, z bezobjawowym lub łagodnym przebiegiem choroby, nieleczeni chemioterapią (N = 1 669)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wartość podstawowa: 0,844 wartość przewidywana: 0,842 wartość zaobserwowana: 0,823
Kuppen 2019	Ocena jakości życia (HRQOL) oraz jej zmiany w czasie pacjentów z mCRPC z prospektywnego, obserwacyjnego badania <i>PRO-CAPRI</i>	<p>Pacjenci z mCRPC, włączeni 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia poprzedzonego terapią docetakselem (N = 167, Holandia), z wyodrębnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni chemioterapią (CHT-naive), n = 112 pacjenci po leczeniu chemioterapią, n = 39 	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci: 0,82 (SD: 0,17) CHT-naive: 0,82 (SD: 0,16) po leczeniu CHT: 0,82 (SD: 0,16)
Payne 2021	Długookresowe, prospektywne, obserwacyjne badanie <i>PREMISE</i>	<p>Pacjenci z mCRPC leczeni enzalutamidem (N = 1 732), z wyróżnieniem czterech kohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią (CHT-naive) i abirateronem (AA-naive), n = 1 171 pacjenci leczeni chemioterapią, AA-naive, n = 418 pacjenci CHT-naive, leczeni abirateronem, n = 42 pacjenci leczeni chemioterapią i abirateronem, n = 94 	EQ-5D-5L	<p>CHT-naive, AA-naive</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość podstawowa: 0,71 (SD: 0,24) po 3 mies.: 0,72 (SD: 0,23) po 6 mies.: 0,73 (SD: 0,23) po 9 mies.: 0,76 (SD: 0,2) <p>leczeni CHT, AA-naive</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość podstawowa: 0,68 (SD: 0,24) po 3 mies.: 0,68 (SD: 0,24) po 6 mies.: 0,74 (SD: 0,20) po 9 mies.: 0,73 (SD: 0,23) <p>CHT-naive, leczeni abirateronem</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość podstawowa: 0,67 (SD: 0,27) po 3 mies.: 0,68 (SD: 0,23) po 6 mies.: 0,73 (SD: 0,19) po 9 mies.: 0,83 (SD: 0,13) <p>leczeni CHT i abirateronem</p> <ul style="list-style-type: none"> wartość podstawowa: 0,63 (SD: 0,24) po 3 mies.: 0,63 (SD: 0,24)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
				<ul style="list-style-type: none"> po 6 mies.: 0,69 (SD: 0,27) po 9 mies.: 0,65 (SD: 0,32)
Saad 2023	Międzynarodowe, <i>open-label</i> , jednoramienne badanie II fazy <i>TALAPRO-1</i> dotyczące terapii talazoparybem w leczeniu mCRPC z obecnymi mutacjami w genach DDR/HRR	Pacjenci z mCRPC i obecnymi mutacjami w genach DDR/HRR, wcześniej leczeni nie więcej niż dwoma schematami chemioterapii opartej na taksanach, z progresją po leczeniu co najmniej jedną linią hormonoterapii lekiem nowej (N = 97), w tym pacjenci z mutacją w genach BRCA1/2 (n = 56)	EQ-5D-5L	Zmiana użyteczności względem wartości bazowej u pacjentów leczonych talazoparybem <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci: 0,05 (95% CI: 0,01; 0,08) z mutacją BRCA1/2: 0,07 (95% CI: 0,03;0,10)
Saad 2017	Analiza jakości życia (HRQoL) oraz stanów zdrowia na podstawie danych PRO pacjentów z badań z randomizacją, <i>double-blinded</i> , <i>placebo-controlled</i> , II fazy <i>PREVAIL</i> i <i>AFFIRM</i> , u których wystąpiły zdarzenia w układzie kostnym (SRE)	<p>Populacja z badania <i>PREVAIL</i>, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie w układzie kostnym (N = 587)</p> <p>Pacjenci z mCRPC o łagodnym lub bezobjawowym przebiegu, nieleczeni chemioterapią, pomimo terapii deprywacją androgenami, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z jakimkolwiek SRE, n = 162 pacjenci, u których wykonano operację lub radioterapię na kość, n = 107 pacjenci z patologiczną zmianą (pęknięciem lub złamaniem) kości, n = 31 pacjenci z uciskiem rdzenia kręgosłupa, n = 23 <p>Populacja z badania <i>AFFIRM</i>, u których wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie w układzie kostnym (N = 421)</p> <p>Pacjenci z mCRPC, wcześniej leczeni jednym lub dwoma schematami chemioterapii</p>	EQ-5D	<p>Badanie <i>PREVAIL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> wartość średnia: 0,829 (SD: 0,154) wystąpienie jakiegokolwiek SRE: -0,11 (95% CI: -0,15; -0,06) operacja lub radioterapia: -0,06 (95% CI: -0,10; -0,02) patologiczna zmiana: -0,20 (95% CI: -0,36; -0,04) ucisk rdzenia kręgosłupa: -0,24 (95% CI: -0,39; -0,08) <p>Badanie <i>AFFIRM</i></p> <ul style="list-style-type: none"> bd.
Xu 2022	Analiza kosztów-efektywności terapii olaparybem w leczeniu pacjentów z mCRPC i obecnością mutacji BRCA1/2 lub ATM z prospektywnego, wieloosrodkowego, <i>open-label</i> badania III fazy <i>PROfound</i> z randomizacją	Dorośli pacjenci z mCRPC, u których potwierdzono obecność mutacji BRCA1/2 lub ATM, u których nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia podczas leczenia enzalutamidem lub abirateronem w stadium mCRPC, nmCRPC lub mHSPC, wcześniej leczeni	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> stan bez progresji: 0,617 stan po progresji: 0,37 <p>Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs III/IV stopnia</p> <ul style="list-style-type: none"> anemia: -0,119

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane wartości użyteczności
		chemioterapią opartą na taksanach, nie poddawani kastracji operacyjnej		<ul style="list-style-type: none"> • mdłości:-0,21 • zmęczenie:-0,09 • wymioty:-0,21 • ból pleców:-0,067 • zapalenie dróg moczowych:-0,07
Zeng 2022	Analiza kosztów-efektywności leczenia izotopem radu-223 pacjentów chorych na mCRPC, z przerzutami do kości, na podstawie badania <i>ALSYMPCA</i>	Dorośli pacjenci z mCRPC, z przerzutami do kości, wcześniej leczeni docetakselem lub niekwalifikujący się do terapii docetakselem, z przynajmniej dwoma przerzutami do kości i brakiem przerzutów trzewnych	EQ-5D	<p>Brak zdarzeń związanych z układem kostnym</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan PF, ramię Ra-223: 0,617 • stan PF, ramię BSC: 0,554 • stan PP: 0,511 <p>Obecne zdarzenia związane z układem kostnym</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan PF: 0,511 • stan PP: 0,474
Zhong 2013	Analiza kosztów efektywności pacjentów z mCRPC leczonych abirateronem, kabazytakselem, mitoksalonem i prednizonem, po niepowodzeniu leczenia docetakselem, na podstawie międzynarodowych badań z randomizacją III fazy <i>TROPIC</i> i <i>COU-AA-301</i>	Pacjenci z mCRPC, po niepowodzeniu terapii docetakselem	HUI, EQ-5D, SG, QWB*	<ul style="list-style-type: none"> • ból kości: 0,43 • choroby serca: 0,51

*użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariuszy QWB i SG nie uwzględniono

Odnalezione publikacje, prezentujące wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji z rakiem gruczołu krokowego w różnych stadiach zaawansowania, uzyskane za pomocą instrumentów EQ-5D i HUI charakteryzują się wysoką zgodnością z rozważanym problemem zdrowotnym. Większość odnalezionych badań dotyczy populacji, u której stosowano wcześniej leczenie chemioterapią oparte na taksanach, która jest niezgodna z rozważaną populacją. Dwa spośród uwzględnionych badań dotyczyły terapii inhibitorami PARP – badania *Xu 2022* i *Saad 2023*. Pozostałe badania najczęściej dotyczyły hormonoterapii enzalutamidem bądź octanem abirateronu.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

4.9.2 Jakość życia pacjentów w badaniu *MAGNITUDE*

W ramach badania *MAGNITUDE* zebrano dane kwestionariuszowe pochodzące od pacjentów (PRO, z ang. *patient-reported outcomes*) dotyczące otrzymywanej terapii, w celu określenia m.in. występujących symptomów, tolerancji leczenia czy też jakości życia skorelowanej ze stanem zdrowia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*). Do pomiaru HRQoL wykorzystano kwestionariusze FACT-P i EQ-5D-5L, dzięki czemu możliwe było określenie zależności między stanem pacjentów a przebiegiem choroby i/lub wpływ leczenia na ich stan.

Wraz z globalnym modelem ekonomicznym autorom analizy przekazano wartości użyteczności wyznaczone na podstawie oceny jakości życia w badaniu rejestracyjnym *MAGNITUDE*. Do ich wyznaczenia wykorzystano dane uzyskane przy pomocy kwestionariuszy EQ-5D-5L oraz danych z publikacji *Hernandez 2020*. W badaniu tym przedstawiono sposób obliczania użyteczności korzystając z kwestionariuszy EQ-5D, wyznaczony na podstawie reprezentatywnych danych pochodzących od 49 999 dorosłych mieszkańców Wielkiej Brytanii. Autorzy modelu globalnego uznali za najlepsze podejście zastosowanie modelu hybrydowego (połączenie modelu tobitowego i warunkowego modelu logitowego) skorygowanego ze względu na wiek i płeć pacjentów.

Wartości użyteczności przed i po progresji choroby obliczono dzięki modelowi mieszanych efektów z powtarzanymi pomiarami (RMME, z ang. *repeated measures mixed-effects*). Utworzony model uwzględnił wszystkie istotne statystycznie zmiany określone na podstawie analizy jednowymiarowej. Następnie stosując selekcję wsteczną usuwano zmienne o najmniejszej istotności do pozostawienia jedynie zmiennych, dla których wartość *p* była niższa niż 0,05.

Uzyskane wartości użyteczności dla populacji z mutacją BRCA1/2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania *MAGNITUDE*.

Stan zdrowia	Użyteczność (SE)
Przed progresją	██████████
Po progresji	██████████

4.9.3 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie ekonomicznej przyjęto wartości użyteczności dla następujących stanów:

- stan przed progresją choroby (pierwsza linia leczenia mCRPC),

- stan po progresji choroby (druga i kolejne linie leczenia).

Dla stanu przed progresją choroby jako podstawową przyjęto wartość użyteczności obliczoną na podstawie oceny jakości życia pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* równą [REDACTED]. Dla stanu po progresji choroby postanowiono wykorzystać wartość użyteczności pochodzącą z danych literaturowych. Jedną z przyczyn jest stosunkowo niewielka liczba pacjentów w badaniu, dla których dostępne są dane po progresji choroby (2 207 pacjentów w stanie przed progresją vs 826 pacjentów w stanie po progresji). Ponadto wykorzystywanie wartości literaturowych dla stanu po progresji choroby jest częstą praktyką w przypadku analiz dotyczących raka gruczołu krokowego. Spośród badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego użyteczności (zob. Rozdział 4.9.1) zdecydowano o wyborze użyteczności dla stanu po progresji choroby z badania *Diels 2015*. Badanie to dotyczyło 602 pacjentów w 46 ośrodkach na terenie 6 krajów Unii Europejskiej leczonych z powodu mCRPC. Wartość użyteczności dla pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu wynosiła 0,600.

Dodatkowo na podstawie źródeł literaturowych w niniejszej analizie uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zarówno w stanie przed progresją jak i po progresji choroby. Dane dotyczące obniżenia użyteczności pacjentów przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	SE	Czas trwania zdarzenia (dni)	SE	Źródło
Anemia	-0,125	0,0217	25,40	2,5	Loyd 2008, NICE TA391
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	0,000	0,000	7,00	0,7	NA
Nadciśnienie	-0,150	0,049	10,50	1,0	Swinburn 2010, NICE TA259
Neutropenia	-0,090	0,016	1,90	0,2	Nafees 2008, NICE TA391
Trombocytopenia	-0,090	0,016	23,80	2,4	Wartości użyteczności analogicznie do neutropenii, NICE TA391
Ból pleców	-0,070	0,012	10,50	1,0	Doyle 2008, NICE TA391
Ból kości	-0,070	0,012	10,50	1,0	Doyle 2008, NICE TA391
Biegunka	-0,047	0,008	8,00	0,80	Nafees 2008, NICE TA391

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	SE	Czas trwania zdarzenia (dni)	SE	Źródło
Zmęczenie	-0,094	0,016	19,30	1,93	NICE 2012, NICE TA391
Leukopenia	-0,090	0,016	11,00	1,10	Wartości użyteczności analogicznie do neutropenii, NICE TA391
Hipokalemia	0,000	0,000	10,50	1,05	NICE TA377
Limfopenia	-0,090	0,016	1,90	0,19	Wartości użyteczności analogicznie do neutropenii

Dla każdego z wymienionych zdarzeń niepożądanych obliczono obniżenie użyteczności w przeliczeniu na cykl modelu. Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Obniżenie wartości użyteczności związane z wystąpieniem AEs w przeliczeniu na cykl modelu.

Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności w przeliczeniu na cykl	SE
Anemia	-0,005	0,0217
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	0,000	0,000
Nadciśnienie	-0,014	0,049
Neutropenia	-0,047	0,016
Trombocytopenia	-0,004	0,016
Ból pleców	-0,010	0,012
Ból kości	-0,007	0,012
Biegunka	-0,006	0,008
Zmęczenie	-0,005	0,016
Leukopenia	-0,008	0,016
Hipokalemia	0,000	0,000
Limfopenia	-0,047	0,016

Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Stan przed progresją choroby		
Wartość podstawowa	[REDACTED]	MAGNITUDE

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	Wartość użyteczności	Źródło
Obniżenie użyteczności w ramieniu NIR+AAP	-0,011/cykl	Obliczone na podstawie danych literaturowych
Obniżenie użyteczności w ramieniu AAP	-0,005/cykl	Obliczone na podstawie danych literaturowych
Obniżenie użyteczności w ramieniu enzalutamidu	-0,005/cykl	Obliczone na podstawie danych literaturowych
Stan po progresji choroby		
Wartość podstawowa	0,600 (SE: 0,030)	<i>Diels 2015</i>
Obniżenie użyteczności w ramieniu NIR+AAP	-0,019/cykl	Obliczone na podstawie danych literaturowych
Obniżenie użyteczności w ramieniu AAP	-0,013/cykl	Obliczone na podstawie danych literaturowych
Obniżenie użyteczności w ramieniu enzalutamidu	-0,013/cykl	Obliczone na podstawie danych literaturowych

5 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty związane z pierwszą linią leczenia mCRPC:
 - koszty porównywanych interwencji (NIR+AAP, AAP, enzalutamid),
 - koszty podania leków,
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby:
 - koszty dalszych linii leczenia
 - koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. (*MZ 18/03/2024*),

- o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. (*DGL 26/03/2024*),
- o uchwała rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. (*UR NFZ 02/04/2024*),
- o raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r. (*DGL 01/03/2024*).
- o platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*)

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

5.1 Koszty jednostkowe leków

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Akeega w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RRS, przyjęte zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5.), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Koszty jednostkowe opakowań leku Akeega.

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RRS)	Cena efektywna dla płatnika (z RRS)
Akeega, 56 tab. a 50/500 mg	██████████	██████████
Akeega, 56 tab. a 100/500 mg	██████████	██████████

Cenę jednostkową docetakselu zaczerpnięto z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. (*DGL 26/03/2024*). Dla octanu abirateronu jako właściwsze źródło uznano najnowsze odnalezione dane przetargowe opublikowane na stronie *platformazakupowa.pl*. Na podstawie odnalezionych przetargów określono aktualny koszt octanu abirateronu na 0,0128 zł/mg (koszt jednostkowy na podstawie *DGL 26/03/2024* równy 0,0511 zł/mg)

Cenę prednizonu i prednizolonu oszacowano łącznie jako średnią cenę za miligram substancji czynnej obliczonej na podstawie danych zamieszczonych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. (*MZ 18/03/2024*). Dla enzalutamidu, olaparybu i kabazytakselu oszacowano cenę jednostkową na podstawie odnalezionych danych przetargowych na stronie *www.platformazakupowa.pl*. W przypadku olaparybu wyznaczono jedynie cenę za opakowanie leku, ponieważ obie reprezentacje leku –

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

opak. 56 tab. a. 100 mg i opak. 56 tab. a. 150 mg – mają jednakową cenę, przez co wyznaczenie ceny za jeden miligram substancji czynnej powodowałoby błędy w obliczeniach kosztu stosowania powyższej interwencji.

Poza leczeniem w ramach programu lekowego pacjenci mogą otrzymywać terapię deprivacji androgenów (ADT, ang. *Androgen Deprivation Therapy*) w postaci kastracji farmakologicznej. Do obecnie refundowanych należą bicalutamid, goserelina i leuprorelina. Ceny dla bicalutamidu i gosereliny oszacowano jako średnią cenę za miligram substancji czynnej obliczonej na podstawie danych zamieszczonych w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na 1 kwietnia 2024 r. (MZ 18/03/2024) oraz na podstawie DGL 26/03/2024. Z powodu dużej rozbieżności między cenami produktów leczniczych zawierających leuprorelinę, postanowiono nie obliczać średniej ceny jednostkowej dla substancji czynnej, natomiast uwzględniono ceny poszczególnych produktów.

Oszacowane ceny zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Oszacowane koszty jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
docetaksel	0,8194 zł/mg	DGL 26/03/2024
bicalutamid	0,0160 zł/mg	
prednizon	0,1720 zł/mg	
prednizolon	0,0867 zł/mg	
goserelina	50,90 zł/mg	
leuprorelina (Eligard, 22,5 mg)	659,45 zł/opak	MZ 18/03/2024
leuprorelina (Eligard, 45 mg)	1 234,60 zł/opak	
leuprorelina (Leuprostin 5 mg)	575,22 zł/opak	
leuprorelina (Librexa, 11,25 mg)	552,44 zł/opak	
degareliks	656,46 zł/fiol	platformazakupowa.pl
enzalutamid	1,9060 zł/mg	
olaparyb	8 296,82 zł/opakowanie	
kabazytaksel	54,16 zł/mg	
octan abirateronu	0,0128 zł/mg	

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

5.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Średnią liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz względnej intensywności dawki (RDI) poszczególnych substancji czynnych.

Planowe dawki niraparybu + AAP, AAP, olaparybu oraz enzalutamidu przyjęto następująco:

- zgodnie z proponowanym programem lekowym, lek Akeega podawany jest doustnie w dawce 100 mg niraparyb/500 mg AA w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 g dwa razy na dzień każdego dnia 7-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności,
- octan abirateronu podawany jest doustnie (1 000 mg co 24 godziny) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg na dobę każdego dnia 7-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności,
- olaparyb podawany jest doustnie w dawce 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada dawce 600 mg, każdego dnia 7-dniowego cyklu, do momenty wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności,
- enzalutamid stosowany jest w dawce 160 mg (cztery tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej każdego dnia 7-dniowego cyklu, do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności,

Wartości względnej intensywności dawkowania (RDI) dla NIR+AAP oraz AAP zaczerpnięto z badania *MAGNITUDE*. Dla olaparybu przyjęto RDI = 100%. Wynika to z faktu, że koszt opakowania olaparybu zawierającego tabletki 150 mg jak i opakowania służącego do redukcji dawki (tabletki zawierające 100 mg substancji czynnej) mają jednakową cenę, przez co niezależnie od RDI koszt olaparybu będzie jednakowy. RDI dla enzalutamidu również przyjęto na poziomie 100% ze względu na brak informacji o RDI dla tego schematu leczenia. Względne intensywności dawkowania wraz ze średnim zużyciem poszczególnych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / tydzień (wg dawki planowej)	RDI	Liczba miligramów / tydzień (wg dawki rzeczywistej)
NIR+AAP	niraparyb + AA	100 mg NIRA/500 mg AA 2 razy na dobę	1 400 mg / 7 000 mg	87,5%	1 225,0 mg / 6 125,0 mg

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Schemat dawkowania	Substancja czynna	Dawka planowa	Liczba miligramów / tydzień (wg dawki planowej)	RDI	Liczba miligramów / tydzień (wg dawki rzeczywistej)
	prednizon/ prednizolon	5 mg 2 razy na dobę	70 mg		61,3 mg
PBO AAP	AA	1000 mg na dobę	7 000 mg	96,0%	6 720,0 mg
	prednizon/ prednizolon	10 mg na dobę	70 mg		67,2 mg
	olaparyb	600 mg na dobę	4 200 mg	100%	4 200 mg
	enzalutamid	160 mg na dobę	1 120 mg	100%	1 200 mg

Niniejsza analiza uwzględni również leczenie wspomagające lekami ADT. Należą do nich bikalutamid, degarelik, goserelina i leuprorelina. Na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że terapia ADT będzie kontynuowana przez cały okres leczenia pacjentów do momentu zgonu, również w trakcie stosowania kolejnych linii leczenia. Tabela 27 przedstawia dawkowanie substancji czynnych podczas terapii deprivacji androgenów.

Tabela 27. Dawkowanie leków w terapii ADT.

Substancja czynna	Schemat dawkowania	Liczba miligramów / tydzień (wg dawki planowanej)
bikalutamid	150 mg raz na dobę	1 050 mg
goserelina	10,8 mg co 3 miesiące	0,9 mg
leuprorelina (Eligard, 22,5 mg)	22,5 mg co 3 miesiące	1,9 mg
leuprorelina (Eligard, 45 mg)	45 mg co 6 miesięcy	1,9 mg
leuprorelina (Leuprostin 5 mg)	5 mg co 3 miesiące	0,4 mg
leuprorelina (Librexa, 11,25 mg)	11,25 mg co 3 miesiące	0,9 mg
degarelik	80 mg co 4 tygodnie	20 mg

W celu dokładnego oszacowania faktycznego zużycia poszczególnych leków w terapii ADT posłużono się informacjami z badania *MAGNITUDE*, które dotyczyły liczby pacjentów leczonych uwzględnionymi substancjami czynnymi. Dodatkowo, aby określić udziały poszczególnych produktów leczniczych zawierających leuprorelinę wykorzystano liczbę zużytych opakowań raportowaną przez NFZ (*DGL 06/07/2023*), przy pomocy których zważono udziały każdej z prezentacji leuproreliny w terapii ADT. Zebrane udziały przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Udziały leków stosowanych w terapii deprivacji androgenów.

Substancja czynna	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie (<i>MAGNITUDE</i>)	Liczba zużytych opakowań (<i>DGL 06/07/2023</i>)	Udziały ADT w leczeniu mCRPC
bikalutamid	0,44%	-	0,4%

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Substancja czynna	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie (MAGNITUDE)	Liczba zużytych opakowań (DGL 06/07/2023)	Udziały ADT w leczeniu mCRPC
degareliks	5,33%	-	5,3%
goserelina	25,78%	-	25,8%
leuprorelina (Eligard)	45,33%	19 529	13,6%
leuprorelina (Eligard)		23 217	16,2%
leuprorelina (Leuprostin)		775	0,5%
leuprorelina (Librexa)		21 596	15,0%

Tabela 29 przedstawia oszacowane koszty poszczególnych terapii w przeliczeniu na cykl modelu oraz roczny koszt ponoszony przez płatnika.

Tabela 29. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia mCRPC.

Substancja czynna	Koszt terapii / tydzień	Koszt terapii / rok
Pierwsza linia leczenia		
NIR+AAP (z RSS)	████████	████████
NIR+AAP (bez RSS)	████████	████████
AAP	97,65 zł	5 095 zł
enzalutamid	2 134,76 zł	111 389 zł
olaparyb	4 148,41 zł	216 458 zł
Terapia deprivacji androgenów		
bikalutamid	0,07 zł	3,89 zł
degareliks	8,05 zł	420,13 zł
goserelina	10,86 zł	566,83 zł
leuprorelina (Eligard)	6,48 zł	338,37 zł
leuprorelina (Eligard)	7,01 zł	365,89 zł
leuprorelina (Leuprostin)	0,16 zł	8,56 zł
leuprorelina (Librexa)	7,33 zł	382,64 zł
Łączny koszt ADT	39,98 zł	2 086,30 zł

5.3 Koszty podania leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznie dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych we wlewie dożylnym lub wstrzyknięciu podskórnym w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem wystąpienia ewentualnych skutków ubocznych.

Dla leków podawanych w formie doustnej założono, że podanie ich nie będzie wymagało wizyty pacjenta w odpowiednim ośrodku, natomiast wydanie leku będzie się odbywało w trakcie wizyty diagnostycznej. Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto, że koszt podania leków drogą doustną nie będzie wiązał się z dodatkowymi kosztami (koszt podania równy **0 zł**).

W przypadku leków podawanych drogą dożylną, przy każdorazowym podaniu leku uwzględniono możliwość rozliczania kosztów w ramach jednego ze świadczeń:

- dla leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” o wycenie jednostkowej 639,60 zł (NFZ 10/2024/DGL),
- dla leków refundowanych w programach lekowych: „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym” o wycenie jednostkowej 177,39 zł lub „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” o wycenie 798,22 zł (NFZ 7/2024/DGL).

Zgodnie z *ChPL Akeega* podanie NIR+AA odbywa się w formie doustnej. Z tego względu przyjęto, że podanie produktu leczniczego Akeega nie będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami, przez co koszt rozliczenia podania leku wynosi 0 zł. Analogiczne założenie przyjęto dla podania olaparybu, octanu abirateronu, enzalutamidu, bikalutamidu oraz prednizonu/prednizolonu.

W przypadku kabazytakselu i docetakselu założono, że ich podanie odbędzie się w warunkach hospitalizacji jednodniowej, a rozliczenie podania będzie się odbywało w ramach odpowiedniego świadczenia.

Dodatkowo w przypadku leków stosowanych w ramach terapii ADT, które podawane są we wstrzyknięciu podskórnym uwzględniono koszt podania w ramach świadczenia 5.30.00.0000012 „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” o wycenie 125,25 zł.

Koszty podania leków przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych w ramach leczenia mCRPC.

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktu	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
niraparyb+AA					
olaparyb	p.o.	-	-	-	0 zł

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Substancja czynna	Sposób podania	Nazwa świadczenia	Wartość punktu	Cena punktu rozliczeniowego	Cena świadczenia
enzalutamid					
octan abirateronu					
prednizon					
prednizolon					
bikalutamid					
kabazytaksel		5.08.07.0000001 „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu”	486,72		798,22 zł
chlerek radu-223					
docetaksel	i.v.	5.08.05.0000175 „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”	390,00	1,64 zł	639,60 zł
goserelina					
degareliks	s.c.	5.30.00.0000012 „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”	75	1,67 zł	125,25 zł
leuprorelina					

5.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

W pierwszej linii leczenia chorych z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana możliwe jest zastosowanie enzalutamidu, olaparybu, AAP oraz wnioskowanej interwencji. Od marca 2023 (MZ 20/02/2023) terapia octanem abirateronu finansowana jest w ramach katalogu chemioterapii, dlatego w obliczeniach przyjęto, że wszelkie świadczenia związane z terapią AAP rozliczane będą jak w przypadku chemioterapii. W przypadku pacjentów leczonych w ramach chemioterapii raz w miesiącu naliczono świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z katalogu świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL). Dla leków refundowanych w ramach programu lekowego (wnioskowana interwencja, enzalutamid, olaparyb), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby w okresie wolnym od progresji będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym w ramach świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego” (zał. 2 do NFZ 7/2024/DGL). Wycenę jednostkową oraz tygodniową świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Zarówno wnioskowana interwencja jak i olaparyb wskazane są w leczeniu pacjentów z mutacjami genów BRCA1/2. W związku z powyższym w obliczeniach uwzględniono konieczność wykonania testów diagnostycznych, które potwierdzą obecność mutacji. Koszt testu przyjęto na poziomie świadczenia

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

5.53.01.00050003 „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”, którego koszt oszacowano na 4 186 zł. Świadczenie naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu obliczeniowym.

Tabela 31. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego oraz podczas chemioterapii.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego *	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na tydzień
diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego	2 758,08	1,64 zł	4 532,25 zł	86,99 zł
okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4		443,46 zł	102,34 zł
zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 434	1,72	4 186 zł	-

W ramach kolejnych linii leczenia chorzy z mCRPC mogą otrzymać dalszą linię leczenia w ramach programu lekowego (monoterapia olaparybem oraz leczenie kabazytakselem) lub z katalogu chemioterapii, dlatego po progresji choroby w ramach leczenia pierwszej linii przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego koszty związane z diagnostyką i monitorowaniem pacjentów przyjęto na poziomie kosztów ponoszonych w trakcie leczenia finansowanego przez podmiot odpowiedzialny za finansowanie terapii, na poziomie zależnym od otrzymywanej terapii.

5.5 Dalsze linie leczenia

Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby po terapii w ramach pierwszej linii leczenia mCRPC mogą otrzymywać dalsze aktywne leczenie systemowe. Zgodnie z obecnymi zapisami programu lekowego B.56 możliwe jest zastosowanie u nich terapii kabazytakselem lub olaparybem. Dodatkowo chorzy mogą otrzymywać terapię docetakselem finansowaną z katalogu chemioterapii (zał. C19 do MZ 18/03/2024). W analizie podstawowej przyjęto arbitralnie, że RDI dla wszystkich schematów w kolejnych liniach leczenia wynosi 100%, z powodu nieodnalezienia rzetelnych informacji o rzeczywistym dawkowaniu dla dalszego leczenia. Schematy dawkowania poszczególnych terapii przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 32. Schematy dawkowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia mCRPC.

Schemat leczenia	Dawkowanie	RDI	Dawka leku/tydzień
olaparyb	300 mg dwa razy dziennie	100%	4 200 mg
kabazytaksel	25 mg/m ² p.c. co 3 tygodnie		351,05 mg

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Schemat leczenia	Dawkowanie	RDI	Dawka leku/tydzień
docetaksel	75 mg/m ² p.c. co 3 tygodnie		1 053,15 mg

Zgodnie z obowiązującymi zapisami dotyczącymi refundacji terapii olaparybem w Polsce w leczeniu mCRPC, jest on stosowany u pacjentów, u których potwierdzono obecność mutacji w genach BRCA1/2. Oznacza to konieczność wykonania testów diagnostycznych w celu wykrycia aberracji, dlatego u pacjentów leczonych olaparybem w ramach drugiej i kolejnej linii rozliczono świadczenie 5.53.01.0005003 „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych” wycenione na 4 186 zł (zob. Tabela 31).

Odsetki pacjentów, u których zastosowano poszczególne schematy oparto o badanie *George 2020*. Dotyczy ono rzeczywistej praktyki klinicznej pacjentów z mCRPC, uwzględnionych w bazie *Flatiron Health*. W badaniu uwzględniono 2 559 pacjentów leczonych w okresie od stycznia 2013 r. do września 2017 r., spośród których u 49% zastosowano drugą linię leczenia, natomiast u 43% trzecią linię leczenia mCRPC. Dodatkowo przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci z wykrytą mutacją BRCA1/2 nieleczeni wcześniej PARPi, otrzymają terapie olaparybem.

Przyjęte udziały stosowania poszczególnych terapii w drugiej i kolejnej linii leczenia zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 33. Odsetki pacjentów, u których stosowane są poszczególne schematy w ramach dalszego leczenia.

Schemat leczenia	NIR+AAP	AAP/ENZ
olaparyb	-	100%
docetaksel	69,0%	30,9%
cabazitaksel	31,0%	13,9%

Zależnie od zastosowanej terapii w pierwszej linii mCRPC mogą występować różnice w długości czasu leczenia pacjentów w ramach kolejnych linii. Spowodowane jest to stanem zdrowia pacjentów po otrzymanym leczeniu. Z tego względu w obliczeniach uwzględniono czas dalszego leczenia po zastosowaniu porównywanych terapii. Czas leczenia w ramieniu enzalutamidu oparto o medianę czasu leczenia w badaniu *AFFIRM*. W ramionach AAP oraz NIR+AAP czas terapii oparto o dane dla olaparybu z badania *PROfound*. Czasy leczenia pacjentów w kolejnych liniach przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Czas leczenia w dalszych liniach leczenia.

Ramię leczenia	Czas trwania leczenia	Źródło
niraparyb + AAP	7,40 mies.	<i>PROfound</i>
placebo + AAP	3,90 mies.	<i>PROfound</i>
enzalutamid	8,30 mies	<i>AFFIRM</i>

Zestawienie kosztów ponoszonych w trakcie dalszego leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 35. Koszty dalszych linii leczenia mCRPC.

Parametr	NIR+AAP	AAP	ENZ
Badania genetyczne	0 zł	4 186,48 zł	4 186,48 zł
Koszty leczenia	16 583,24 zł	75 931,50 zł	151 985,68 zł
Diagnostyka i monitorowanie	2 072,94 zł	2 209,86zł	3 951,97 zł

5.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu – wyjątkiem jest zmęczenie, które uznano za nieprowadzące do hospitalizacji i jego koszt oszacowano na podstawie kosztu pojedynczej konsultacji ambulatoryjnej. Koszt hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodem w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 36. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl dla 2022 r.).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Anemia, neutropenia,	S05 Zaburzenia krzepliwości, inne	38 826	11 494,04	1,72 zł	10 463,77 zł

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość pkt rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
trombocytopenia, leukopenia, limfopenia	choroby krwi i śledziony > 10 dni				
	S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	55 009	4 015,56		
	S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	18 218	797,27		
Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, hipokaliemia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 326,76 zł
Nadciśnienie	E86 Nadciśnienie tętnicze oporne i wtórne	511	6 080,78		10 458,94 zł
Ból pleców	A87 Inne choroby układu nerwowego	36 890	2 213,07		3 806,48 zł
Ból kości	H89D Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni	11 918	2 859,88		3 153,68 zł
	H89C Choroby niezapalne kości i stawów < 4 dni	11 171	738,56		
Biegunka	F46 Choroby jamy brzusznej	58 146	1 775,29		3 053,50 zł

Dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednakowy koszt hospitalizacji. Związane jest to z brakiem możliwości odnalezienia dedykowanych im grup JGP, przez co arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji w zbliżonym zakresie jednostek chorobowych.

Jako że dla zmęczenia przyjęto założenie, że nie będzie ono wymagało hospitalizacji, przypisano mu koszt świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 37. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 57/2023/DSOZ).

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
W11- Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00 zł	1,67 zł	75,68 zł

Koszty zdarzeń niepożądanych dla każdej z uwzględnionych terapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Schemat leczenia	Koszt leczenia AEs	Źródło częstości występowania AEs
przed progresją choroby		
NIR+AAP	7 725,51 zł	MAGNITUDE
AAP	3 861,76 zł	MAGNITUDE
olaparyb	2 305,37 zł	PROfound
enzalutamid	3 861,76 zł	Przyjęto na poziomie AAP
po progresji choroby		
olaparyb	2 305,37 zł	PROfound
cabazitaksel	17 551,89 zł	TROPIC
docetaksel	3 980,02 zł	Ocena NICE eteksylanu dabigatranu TA327

Koszty zdarzeń niepożądanych naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu obliczeniowym modelu.

5.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbywa się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla rybo-cyklibu, *AE Kisqali 2017*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej. Całkowity koszt opieki końca życia oszacowano na 12 638,06 zł (stan na 2017 rok). Na potrzeby niniejszego opracowania skorygowano je o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii Zdrowie za okres od 2017 roku do 2022 roku (ostatni dostępny okres w ramach bazy danych Bank Danych Lokalnych udostępnianej przez Główny Urząd Statystyczny¹). Łączny wzrost cen świadczeń opieki zdrowotnej w analizowanym okresie oszacowano na 22,0%.

Łączny koszt opieki końca życia po uwzględnieniu powyższej korekty oszacowano na 15 424,51 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

¹ Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.

6 Walidacja modelu

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

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu,
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych,
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie projekcji modelu ekonomicznego z długookresowymi wynikami badań klinicznych.

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

- testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analiza kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu przedstawiono w Rozdziale 13.4.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmiany kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych/maksymalnych wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego,
- wzrost/redukcja użyteczności stanów zdrowotnych prowadziło do zwiększenia/zmniejszenia efektów zdrowotnych (QALY),
- modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmiany osiągniętych wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 9.

6.2 Walidacja konwergencji

Walidacje konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania NIR+AAP we wskazaniu leczenia mCRPC (zob. Rozdział 3).

6.2.1 Walidacja zewnętrzna

Za wyjątkiem badania rejestracyjnego *MAGNITUDE* nie odnaleziono innych badań długookresowych, których wyniki można porównać z projekcjami modelu ekonomicznego dla rozważanej interwencji (niraparyb + AAP). Z tego względu w celu porównania otrzymanych wyników zdrowotnych dla leku Akeega posłużono się danymi z podwójnie zaślepionego (*double-blinded*), badania III fazy z randomizacją *PROpel* (Clarke 2022), dotyczącego leczenia olaparybem w połączeniu z abirateronem w pierwszej linii leczenia pacjentów z mCRPC, u których terapia ADT zakończyła się niepowodzeniem. Dla enzalutamidu i octanu abirateronu wykorzystano retrospektywne badanie obserwacyjne *Tagawa 2020* będące analizą danych z bazy *Veterans Health Administration*, w której zebrano dane dotyczące mCRPC u weteranów z USA. Zebrane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Porównanie efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym i literaturze.

Ramię leczenia	Populacja	Punkty końcowe	Model ekonomiczny
olaparyb + abiraterone vs PBO + abirateron	Badanie <i>Clarke 2022</i> , pacjenci leczeni w pierwszej linii leczenia mCRPC, u których terapia ADT zakończyła się niepowodzeniem, N = 796 ramię olaparyb + abirateron, n= 399, w tym z mutacjami HRR, n = 111 ramię PBO + abirateron, n = 397, w tym z mutacjami HRR, n =115	olaparyb + abirateron <u>ocena badaczy</u> mediana ibPFS: 24,8 mies. mediana ibPFS (populacja z HRR): NE mediana OS: NR <u>ocena ICR*</u> mediana ibPFS: 27,6 mies. mediana ibPFS (populacja z HRR): 28,8 mies.	Niraparyb + AAP mediana rPFS: 1,78 lat mediana OS: 2,80 lat
		PBO + abirateron <u>ocena badaczy</u> mediana ibPFS: 16,6 mies. mediana ibPFS (populacja z HRR): 13,9 mies. mediana OS: NR <u>ocena ICR*</u> mediana ibPFS: 16,4 mies.	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Ramię leczenia	Populacja	Punkty końcowe	Model ekonomiczny
		mediana ibPFS (populacja z HRR): 13,8 mies.	
enzalutamid	Badanie <i>Tagawa</i> 2020, dorośli pacjenci z rakiem prostaty, u których przeprowadzono kastrację chirurgiczną lub farmakologiczną i zastosowano późniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu	<p>ramię enzalutamidu mediana OS: 29,6 mies. OS po 6 mies.: 90,4% OS po 12 mies.: 79,7% OS po 24 mies.: 59,2% OS po 42 mies.: 37,5%</p> <p>leczeni wyłącznie enzalutamidem mediana OS: 25,9 mies. OS po 6 mies.: 82,5% OS po 12 mies.: 69,5% OS po 24 mies.: 52,5% OS po 36 mies.: 43,1%</p>	mediana rPFS: 1,38 lat mediana OS: 2,30 lat OS po 6 mies.: 94,3% OS po 12 mies.: 82,8% OS po 24 mies.: 56,5% OS po 36 mies.: 35,5%
octan abirateronu	ramię enzalutamidu, n = 1 229, w tym leczeni wyłącznie enzalutamidem, n = 668 ramię abirateronu, n = 1 945, w tym leczeni wyłącznie abirateronem, n = 889	<p>ramię abirateronu: mediana OS: 25,9 mies. OS po 6 mies.: 88,6% OS po 12 mies.: 76,5% OS po 24 mies.: 54,0% OS po 42 mies.: 31,7 %</p> <p>leczeni wyłącznie abirateronem mediana OS: 17,2 mies. OS po 6 mies.: 76,4% OS po 12 mies.: 60,7% OS po 24 mies.: 41,7% OS po 36 mies.: 32,2%</p>	mediana rPFS: 0,92 lat mediana OS: 2,17 lat OS po 6 mies.: 92,8% OS po 12 mies.: 83,1% OS po 24 mies.: 54,9% OS po 36 mies.: 22,6%

* independent central review

W badaniu *Clarke* 2022 mediana ibPFS w populacji ogólnej w ocenie badaczy wynosiła 24,8 miesiąca, natomiast w ocenie niezależnej komisji – 27,6 mies. Dla populacji z obecnymi mutacjami HRR w ocenie niezależnej komisji oceniającej mediana ibPFS wynosiła 28,8 mies. Mediana OS w czasie obserwacji badania nie została osiągnięta. Uzyskana mediana ibPFS w obu wariantach jest wyższa niż mediana rPFS osiągnięta w modelu ekonomicznym. Różnica w długości przeżycia wolnego od progresji choroby może być spowodowana różnicami w populacji pacjentów włączonych do badania. W badaniu *MAGNITUDE* mutacja BRCA1/2 występowała u 44,9% pacjentów, natomiast w badaniu *PROpel* mutacje BRCA1/2 występowały u 10,7% osób do badania. Dodatkowo w badaniu *MAGNITUDE* u 23,2% pacjentów zastosowano wcześniejsze leczenie AAP w leczeniu mCRPC w okresie nie dłuższym niż 4 miesiące.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W badaniu *Tagawa 2020* nie przedstawiono wyników dotyczących czasu przebywania pacjentów w stanie przed progresją choroby, natomiast przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego dla pacjentów leczonych enzalutamidem oraz octanem abirateronu. U pacjentów leczonych w ramieniu enzalutamidu mediana OS wynosiła 29,6 mies., przy czym u pacjentów leczonych wyłącznie enzalutamidem mediana OS była niższa (25,9 mies.) Zarówno osiągnięte mediany jak i odsetki przeżycia pacjentów w okresie 36 miesięcy są zbieżne z wynikami przeżycia całkowitego osiągniętymi w analizie (mediana OS: 2,30 lat; OS po 12 miesiącach: 82,8%). Z kolei w ramieniu abirateronu mediana OS wynosiła 25,9 mies. (u leczonych wyłącznie abirateronem 17,2 mies.), co jest stosunkowo zbieżnym wynikiem z medianą osiągniętą w modelu wynoszącą 2,17 lat (26,0 miesiąca).

Podsumowując przeprowadzoną walidację zewnętrzną należy uznać, że wykorzystany w analizie model ekonomiczny został poprawnie poddany walidacji z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. Prognozy czasu przeżycia całkowitego, stanowiące kluczowy element analizy, są w świetle odnalezionych dowodów naukowych wiarygodne, pozytywnie również należy ocenić wybór metody ekstrapolacji wyników z badania *MAGNITUDE*.

7 Zestawienie parametrów modelu

7.1 Analiza podstawowa

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

Tabela 40. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	CUA: 35 lat CMA: 2 lata	założenie własne
Długość cyklu modelu	7 dni	założenie własne
Roczna stopa dyskonta kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskonta efektów	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Charakterystyka populacji docelowej		
Średni wiek pacjenta	68 lat	<i>MAGNITUDE</i>
Średnia waga pacjenta	85,2 kg	<i>MAGNITUDE</i>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Średni wzrost pacjenta	172,1 cm	MAGNITUDE
Powierzchnia ciała	2,01 m ²	MAGNITUDE
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa rPFS dla niraparyb + AAP	model Weibull'a	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meier'a z badania MAGNITUDE
Krzywa rPFS dla placebo + AAP	model Weibull'a	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meier'a z badania MAGNITUDE
Krzywa rPFS dla enzalutamidu	HR(rPFS) ENZ vs AAP = 1,299	obliczenie czasu rPFS na podstawie krzywej rPFS dla NIR+AAP, wartość HR obliczona w ramach analizy sieciowej (AKL Akeega 2023)
Krzywa OS dla niraparyb + AAP	model log-logistyczny	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meier'a z badania MAGNITUDE
Krzywa OS dla placebo + AAP	model Weibull'a	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meier'a z badania MAGNITUDE
Krzywa OS dla enzalutamidu	HR(OS) ENZ vs AAP = 1,00	obliczenie czasu OS na podstawie krzywej OS dla AAP
Krzywa TTTD dla niraparyb + AAP	model Weibull'a	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meier'a z badania MAGNITUDE
Krzywa TTTD dla placebo + AAP	model gamma	model dopasowany do krzywych Kaplana-Meier'a z badania MAGNITUDE
Krzywa TTTD dla enzalutamidu	czas leczenia równy czasowi do progresji choroby	założenie własne, zgodne z kryteriami wyłączenia z programu B.56
Śmiertelność w populacji ogólnej	Parametr w formie tabelarycznej (Załącznik 13.2)	GUS 2022
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w okresie wolnym od progresji choroby	0,819	analiza pośrednia na podstawie badania MAGNITUDE
Obniżenie użyteczności w stanie przed progresją choroby związane z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia	NIR+AAP:-0,011 AAP:-0,005 ENZ:-0,005	zob. Rozdział 4.9.3
Użyteczność w okresie po progresji choroby	0,600	Diels 2015
Obniżenie użyteczności w stanie po progresji choroby związane z wystąpieniem AEs 3/4 stopnia	NIR+AAP:-0,019 AAP:-0,013 ENZ:-0,013	zob. Rozdział 4.9.3
Parametry kosztowe		
Cena zbytu netto opakowania Akeega, 56 tab. a 100/500 mg	██████████	██████████
Cena zbytu netto opakowania Akeega, 56 tab. a 50/500 mg	██████████	██████████

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło
Cena efektywna, z uwzględnieniem RSS, Akeega, 56 tab. a 100/500 mg		
Cena efektywna, z uwzględnieniem RSS, Akeega, 56 tab. a 50/500 mg		
Ceny jednostkowe pozostałych substancji czynnych wykorzystane w analizie	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 25 str. 73)	opracowanie danych dotyczących refundacji oraz postępowań przetargowych (DGL 01/03/2024, UR NFZ 02/04/2024, DGL 26/03/2024, MZ 18/03/2024, platformazakupowa.pl)
Schematy dawkowania	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 26, str. 74, Tabela 32, str. 79)	załącznik B.56 do programu lekowego, badanie MAGNITUDE
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach programu lekowego)	798,22 zł	DGL 7/2024
Koszt hospitalizacji związanej z administracją leków podawanych dożylnie (w ramach chemioterapii)	639,60 zł	DGL 10/2024
Odsetek dawek opuszczonych przez pacjentów (RDI)	Parametry w formie tabelarycznej (Tabela 26, str. 74)	na podstawie danych z badania MAGNITUDE, założenia własne
Koszt wykonania testów genetycznych	4 186 zł	DSOZ 37/2024
Roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym B.56	4 523,25 zł	DGL 7/2024
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	443,46 zł	DGL 10/2024
Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 36, str. 81)	opracowanie danych NFZ zamieszczonych na statystyki.nfz.gov.pl , DSOZ 57/2023, częstości AEs zaczerpnięto z badań rejestracyjnych oraz opracowań dla rozpatrywanych interwencji
Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 38, str. 83)	obliczone na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych i kosztów związanych z ich leczeniem
Udziały kolejnych linii leczenia	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 33, str. 80)	Badanie George 2020
Całkowity koszt leczenia kolejnych linii z wykorzystaniem schematów uwzględnionych w analizie	Parametr w formie tabelarycznej (Tabela 35, str. 8180)	oszacowane koszty ponoszone w związku z kolejnymi liniami leczenia na podstawie badań MAGNITUDE, PROfound i AFFIRM oraz kosztów lekowych oszacowanych w Rozdziale 5
Koszt opieki końca życia	15 424,51 zł	AE Kisqali 2017

Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy kosztów-użyteczności w wariacie podstawowym przedstawiono w Rozdziale 8.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

7.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

7.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

W jednokierunkowej analizie testowano 38 parametrów, przy czym w tabeli poniżej przedstawiono testowane warianty skrajne dla parametrów, które uznano za mające najistotniejszy wpływ na wyniki analizy.

Tabela 41. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
1	Stopa dyskontowania kosztów	5,0%	0%	6,0%	Założenie własne
2	Stopa dyskontowania efektów	3,5%	0%	5,0%	Założenie własne
3	HR(OS) ENZ vs AAP	0,98	0,82	1,17	Przedział ufności wyznaczony w analizie sieciowej AKL Akeega 2023
4	HR(PFS) ENZ vs NIR+AAP	1,30	0,85	1,96	Przedział ufności wyznaczony w analizie sieciowej AKL Akeega 2023
5	RDI NIR+AAP	87,5%	84%	91%	Rozkład normalny o zmienności równej 10%
6	Koszt enzalutamidu	8 539 zł	6 865 zł	10 213 zł	Ceny wyznaczone na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu normalnego, o zmienności równej 10%
7	Koszt octanu abirateronu	384 zł	309 zł	460 zł	Ceny wyznaczone na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyla rozkładu normalnego,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Numer	Parametr	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
					o zmienności równej 10%
8	Użyteczność w stanie przed progresją	0,819	0,763	0,874	Użyteczności wyznaczone na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyła rozkładu log-normalnego, o zmienności równej 10%
9	Użyteczność w stanie po progresji	0,600	0,541	0,659	Użyteczności wyznaczone na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyła rozkładu log-normalnego, o zmienności równej 10%
10	Koszt opieki końca życia	15 425 zł	12 550 zł	18 591 zł	Koszty wyznaczone na podstawie pierwszego i trzeciego kwartyłu rozkładu gamma, o zmienności równej 10%

Pozostałe parametry przedstawiono w pliku Excel zawierającym model ekonomiczny. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.2 .

7.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Tabela 42 przedstawia testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 42. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
Analiza kosztów-użyteczności				
1	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	Dyskontowanie kosztów: 5% / rok Dyskontowanie wyników: 3,5% / rok	Dyskontowanie kosztów: 0% / rok Dyskontowanie wyników: 0% / rok	Zgodnie z AOTMiT 2016
2	Horyzont czasu analizy 10 lat	35 lat	10 lat	Założenie własne
3	Horyzont czasu analizy 20 lat		20 lat	Założenie własne

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
4	Wartość użyteczności w stanie po progresji choroby z badania <i>MAGNITUDE</i>	0,600	0,727	Przyjęcie użyteczności wyliczonych na podstawie danych <i>PRO</i> pacjentów z badania <i>MAGNITUDE</i>
5	Czas leczenia pacjentów do momentu progresji choroby	NIR+AAP, AAP: model parametryczny dopasowany do krzywych KM dla TTTD z badania <i>MAGNITUDE</i> ENZ: leczenie do progresji choroby	Czas leczenia do progresji choroby	Zgodnie z zapisami programu lekowego B.56 terapię stosowane w leczeniu mCRPC mogą być stosowane do momentu progresji choroby
6	Zużycie leków zgodne z planowanym dawkowaniem	NIR+AAP: RDI = 87,5% AAP: RDI = 96,0%	RDI = 100%	Założenie własne
7	Niezależne dopasowanie krzywych rPFS	rPFS NIR+AAP, rPFS AAP: wspólne dopasowanie, model Weibull'a	rPFS NIR+AAP: model gamma rPFS AAP: model log-logistyczny	Alternatywne oszacowanie czasu rPFS w modelu ekonomicznym
8	Rozliczanie podania leków drogą dożylną lub podskórną w programie B.56 w ramach wizyty ambulatoryjnej	hospitalizacja: 798,22 zł	podanie ambulatoryjne: 177,38 zł	Alternatywna metoda rozliczania podania leków w programie lekowym B.56, zależna od preferencji lekarza prowadzącego leczenie
9	Nieuwzględnienie testowania genetycznego	Testowane genetyczne na początku leczenia NIR+AAP i olaparybem	Brak testowania diagnostycznego	Przyjęcie założenia, że koszt testowania genetycznego nie jest wliczany w koszty terapii
10	Jednakowy czas trwania kolejnych linii leczenia	NIR+AAP: 7,40 mies. olaparyb: 7,40 mies. AAP: 3,90 mies. enzalutamid: 8,30 mies.	7,40 mies.	Założenie własne równujące czas dalszych linii leczenia niezależnie od terapii stosowanej w ramach 1L leczenia mCRPC
Analiza minimalizacji kosztów				
1	Cena jednostkowa olaparybu+10%	8 296,82 zł	9 126,50 zł	Założenie własne
2	Cena jednostkowa olaparybu +10%		7 467,14 zł	Założenie własne
3	Brak dyskontowania kosztów	Stopa dyskonta kosztów: 5%	Stopa dyskonta kosztów: 0%	Zgodnie z <i>AOTMiT 2016</i>
4	Brak testowania genetycznego	Testowane genetyczne na początku leczenia NIR+AAP i olaparybem	Brak testowania diagnostycznego	Przyjęcie założenia, że koszt testowania genetycznego nie jest wliczany w koszty terapii
5	RDI NIR+AAP = 100%	RDI NIR+AAP = 87,5%	RDI NIR+AAP = 100%	Założenie własne

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziałach 9.1 i 9.2.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'Parameters' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności CV = 10%).

Tabela 43. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej	normalny	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga)
Hazard względny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby	log-normalny	Przypisano rozkłady log-normalny o 10% współczynnika zmienności.
Koszty substancji czynnych i ich podania	normalny	Kosztom przypisano rozkłady normalne o 10% współczynnika zmienności
Rzeczywista intensywność dawkowania RDI	normalny	Kosztom przypisano rozkłady normalne o 10% współczynnika zmienności
Koszty testowania genetycznego	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Koszty opieki końca życia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Koszty i czas leczenia zdarzeń niepożądanych	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności
Wartości użyteczności przed i po progresji choroby	log-normalny	Użytecznościom przypisano rozkłady log-normalny o 10% współczynnika zmienności.
Odsetki pacjentów otrzymujących dalsze linie leczenia	dirichlet	Odsetkom przypisano rozkłady Dirichleta o 10% współczynnika zmienności.
Czas stosowania kolejnych linii leczenia	gamma	Czasom leczenia przypisano rozkłady gamma o 10% współczynnika zmienności

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 9.3.

8 Wyniki analizy podstawowej

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej:

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

- zestawienie oszacowań kosztów oraz wyników zdrowotnych osiągniętych przez porównywane interwencje,
- wyniki analizy w wariacie podstawowym:
 - wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z AAP i enzalutamidem,
 - wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla olaparybu,
- wyniki analizy wrażliwości (deterministycznej i probabilistycznej).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Biorąc pod uwagę marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory w ramach leczenia mCRPC, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

8.1 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)

W ramach porównania schematu niraparyb + AAP z monoterapią olaparybem w populacji wnioskowanej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w dwuletnim horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 44. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.

Kategoria kosztów	NIR+AAP	Olaparyb	Inkrementalne koszty
Koszt leku Akeega (z RSS)	████████	0 zł	████████
Koszt leku Akeega (bez RSS)	████████	0 zł	████████
Pozostałe koszty lekowe	████████	411 121 zł	████████
Koszty administracji leczenia	████████	606 zł	████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████████	2 304 zł	████████
Koszty diagnostyki i monitorowania	████████	12 776 zł	████████
łącznie (z RSS)	████████	426 807 zł	████████
łącznie (bez RSS)	████████	426 807 zł	████████

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis wyników analizy minimalizacji kosztów w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz przy jego braku.

8.1.1 Wariancie z uwzględnieniem RSS

Tabela 45. przedstawia szczegółowe zestawienie kosztów osiągniętych w analizie minimalizacji kosztów, w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – wariancie z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztów	NIR+AAP	Olaparyb	Inkrementalne koszty
Rok 1			
Koszty lekowe	[redacted]	210 557 zł	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	0 zł	[redacted]
Koszty administracji leczenia	[redacted]	310 zł	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	2 304 zł	[redacted]
Koszty diagnostyki i monitorowania	[redacted]	8 584 zł	[redacted]
łącznie	[redacted]	221 756 zł	[redacted]
Rok 2			
Koszty lekowe	[redacted]	200 564 zł	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	0 zł	[redacted]
Koszty administracji leczenia	[redacted]	296 zł	[redacted]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	0 zł	[redacted]
Koszty diagnostyki i monitorowania	[redacted]	4 191 zł	[redacted]
łącznie	[redacted]	205 051 zł	[redacted]

W pierwszych dwóch latach stosowania leczenia schematem NIR+AAP koszty ponoszone przez płatnika publicznego [redacted]

[redacted]. Dodatkowe wydatki wynikają również z kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii.

8.1.1 Wariancie bez uwzględnienia RSS

Tabela 46. przedstawia szczegółowe zestawienie kosztów osiągniętych w analizie minimalizacji kosztów, w wariancie nie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

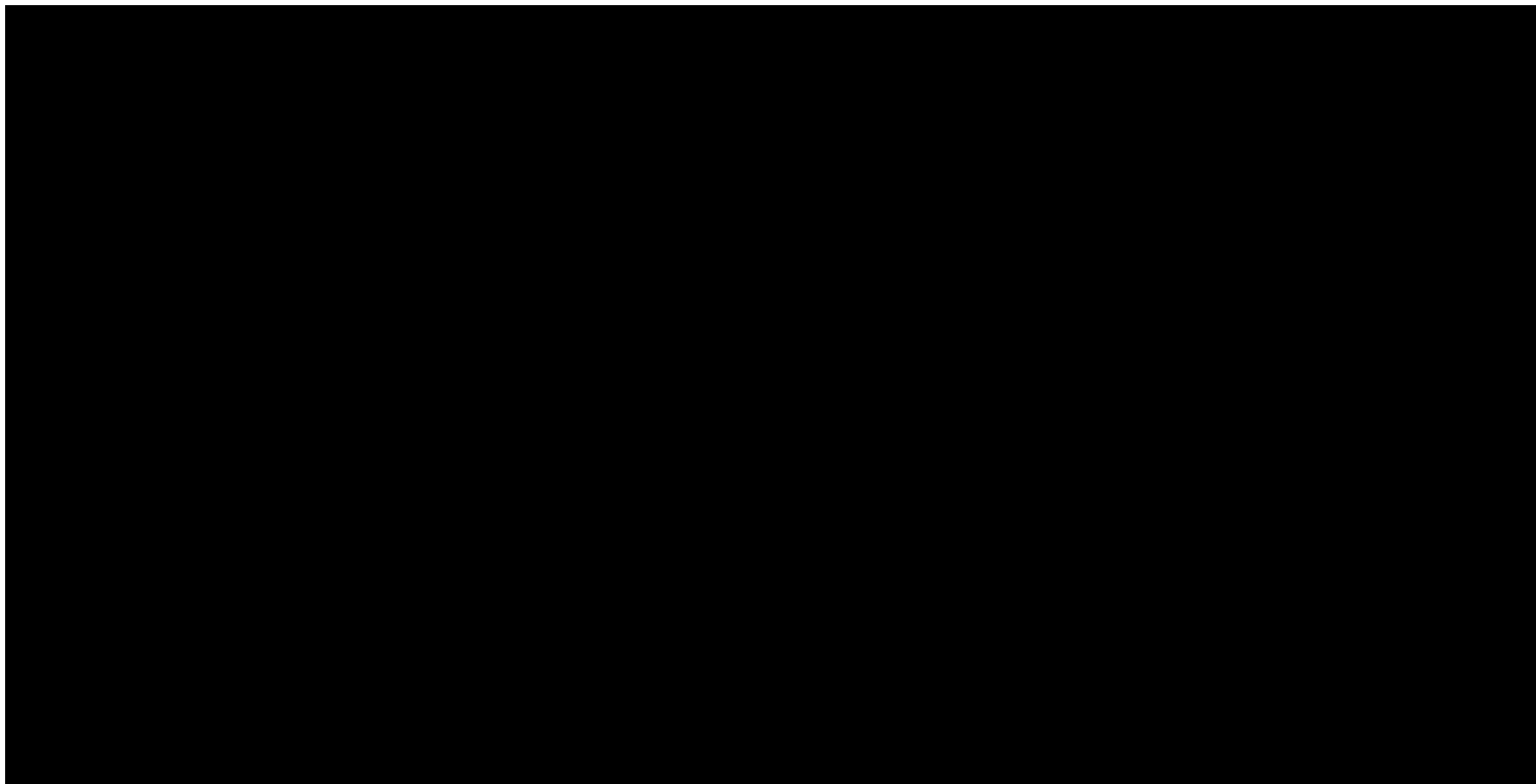
Tabela 47. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności.

Kategoria kosztów	NIR+AAP	AAP	Enzalutamid	Ink. NIR+AAP vs AAP	Ink. NIR+AAP vs ENZ
Koszty w stanie przed progresją					
Koszt refundacji Akeega (z RSS)	██████	0 zł	0 zł	██████	██████
Koszt refundacji Akeega (bez RSS)	██████	0 zł	0 zł	██████	██████
Koszty innych leków	██████	9 022 zł	191 114 zł	██████	██████
Koszty administracji leczenia	██████	356 zł	538 zł	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	3 860 zł	3 860 zł	██████	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania	██████	5 929 zł	7 618 zł	██████	██████
łącznie (z RSS)	██████	19 167 zł	203 130 zł	██████	██████
łącznie (bez RSS)	██████	19 167 zł	203 130 zł	██████	██████
Koszty w stanie po progresji					
Koszty leczenia kolejnych linii	11 913 zł	61 005 zł	118 517 zł	-49 091 zł	-106 603 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania	1 489 zł	5 139 zł	6 346 zł	-3 650 zł	-4 857 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia	18 518 zł	18 505 zł	18 364 zł	13 zł	154 zł
łącznie	31 921 zł	84 649 zł	143 227 zł	-52 728 zł	-111 306 zł
Całkowite koszty					
łącznie (z RSS)	██████	103 816 zł	346 357 zł	██████	██████
łącznie (bez RSS)	██████	103 816 zł	346 357 zł	██████	██████

Akeega
(niraparab + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 30. Porównanie kosztów całkowitych – analiza CUA, z uwzględnieniem RSS.



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

łącznie koszty leczenia mCRPC w ramieniu NIR+AAP oszacowano na [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie nieuwzględniającym proponowanego RSS. Największe wydatki związane są z refundacją leku Akeega. W ramieniu AAP koszt terapii oszacowano na **103,8 tys. zł**, natomiast w ramieniu enzalutamidu – **346,4 tys. zł**.

Kolejna tabela przedstawia wyniki zdrowotne osiągnięte w dożywotnym horyzoncie analizy.

Tabela 48. Efekty zdrowotne osiągnięte w analizie kosztów-użyteczności.

Kategoria	NIRA+AAP	AAP	Enzalutamid	Ink. NIR+AAP vs AAP	Ink. NIR+AAP vs ENZ
Lata życia skorygowane o jakość (QALY)					
Przed progresją	1,75	0,92	1,41	0,82	0,34
Po progresji	1,05	0,71	0,36	0,33	0,69
Całkowite QALY	2,80	1,64	1,77	1,16	1,04
Uzyskane lata życia (LY)					
Przed progresją	2,14	1,13	1,72	1,01	0,42
Po progresji	1,78	1,21	0,62	0,57	1,16
Całkowite LY	3,92	2,34	2,34	1,58	1,58
Pozostałe efekty zdrowotne					
Mediana PFS	1,78	0,92	0,73	0,86	1,05
Mediana OS	2,93	2,20	1,94	0,73	1,00

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W ramieniu terapii połączonej niraparybem z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, osiągnięto efekty zdrowotne w postaci 3,92 LY oraz **2,80 QALY**. W ramionach AAP oraz enzalutamidu osiągnięto kolejno **1,64 QALY** i **1,77 QALY**.

8.2.1.1 Analiza inkrementalna – z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Tabela 49. Wyniki inkrementalne CUA – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	NIR+AAP	AAP	Enzalutamid	Ink. NIR+AAP vs AAP	Ink. NIR+AAP vs ENZ
Całkowite koszty	████████	103 816 zł	346 357 zł	████████	████████
Uzyskane QALY	2,80	1,64	1,77	1,16	1,03
Uzyskane LY	3,92	2,34	2,34	1,58	1,58
ICUR [za QALY]				████████	████████
ICER [za LY]				████████	████████

Zastosowanie terapii niraparyb + AAP wiąże się ze ██████████ w porównaniu z AAP oraz ██████████ w porównaniu z enzalutamidem. Jednocześnie leczenie NIR+AAP przyczynia się do uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci 1,58 LY w porównaniu z AAP i 1,58 LY z enzalutamidem, a także w przeliczeniu na QALY - kolejno 1,16 i 1,03. Prowadzi to do uzyskania inkrementalnego wyniku ██████████ zł/QALY vs AAP oraz ██████████ zł/QALY vs ENZ.

8.2.1.1 Analiza inkrementalna – bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne analizy ekonomicznej w wariacie nie uwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 50. Wyniki inkrementalne CUA – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	NIR+AAP	AAP	Enzalutamid	Ink. NIR+AAP vs AAP	Ink. NIR+AAP vs ENZ
Całkowite koszty	████████	103 816 zł	346 357 zł	████████	████████
Uzyskane QALY	2,80	1,64	1,77	1,16	1,03
Uzyskane LY	3,92	2,34	2,34	1,58	1,58
ICUR [za QALY]				████████	████████
ICER [za LY]				████████	████████

Zastosowanie w obliczeniach ceny leku Akeega bez uwzględnienia RSS w analizie podstawowej spowodowało [REDAKT] wydatków płatnika [REDAKT] w dożywotnim horyzoncie. W związku z powyższym inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi [REDAKT] zł/QALY w porównaniu z AAP oraz [REDAKT] zł/QALY w porównaniu z monoterapią enzalutamidem.

8.3 Wyniki analizy progowej (CMA, CUA)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Akeega, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 190 380 zł. Natomiast w przypadku analizy minimalizacji-kosztów wyznaczono ceny zbytu netto, przy których zastosowanie wnioskowanej interwencji nie wiąże się z dodatkowymi kosztami względem komparatorów, tj. następuje zrównanie kosztów.

Wyniki analizy progowej ceny produktów leczniczych Akeega 50/500 oraz Akeega 100/500 przedstawiono w poniższej tabeli. W związku z identyczną ceną obydwóch opakowań leku, w wynikach przedstawiono cenę wspólną dla obu prezentacji.

Tabela 51. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Akeega.

Komparator	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto
AAP	[REDAKT]	[REDAKT]
Enzalutamid	[REDAKT]	[REDAKT]
Olaparyb	[REDAKT]	[REDAKT]

[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

9 Wyniki analizy wrażliwości

9.1 Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb)

W ramach analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniono 5 wariantów obliczeniowych (zob. Tabela 42), w których zmieniano wartość jednego z parametrów modelu, w celu sprawdzenia

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

jego wpływu na wyniki analizy. Poniżej przedstawiono wyniki w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz przy jego braku.

Wariant z uwzględnieniem RSS

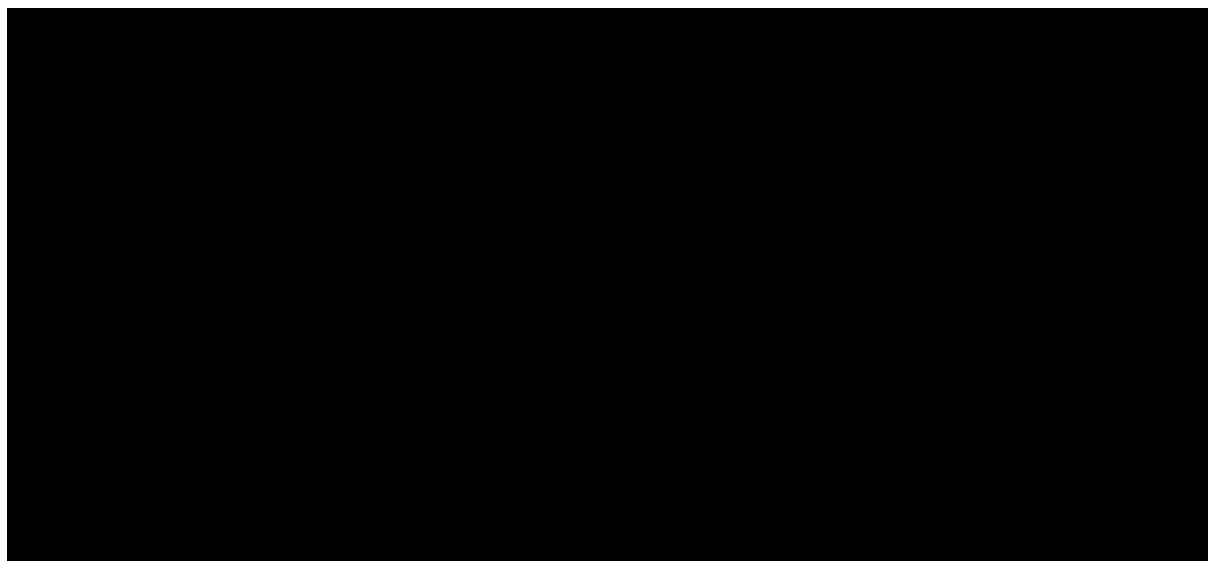
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównaniu schematu niraparyb + AAP z monoterapią olaparybem, przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Koszty terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	NIR+AAP	w tym Akeega	Olaparyb			
Podstawowy			426 807 zł			
1			385 695 zł			
2			467 919 zł			
3			447 578 zł			
4			422 622 zł			
5			426 807 zł			

Wykres poniżej przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 31. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant z RSS.



Największą różnicę kosztów uzyskano w wariancie zakładającym podanie schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem (RDI = 100%), natomiast najniższą w wariancie zakładającym nieuwzględnienie kosztów testowania genetycznego.

Wariant bez uwzględnienia RSS

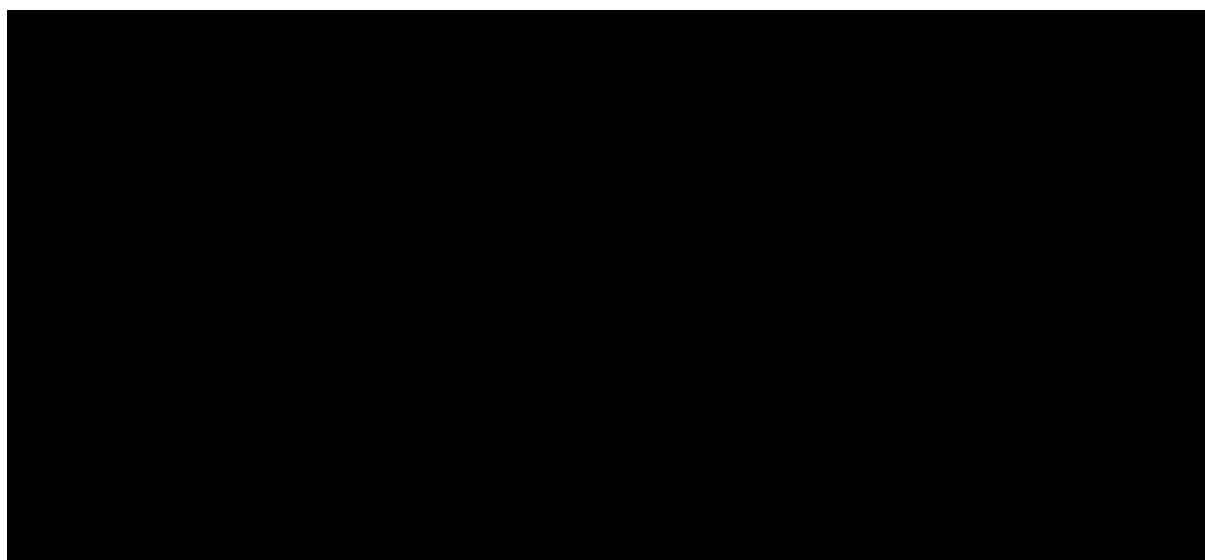
Kolejna tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości, w wariancie nie uwzględniających, RSS.

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz	Koszty terapii 1 pacjenta			Różnica kosztów	Progowa CZN	Progowa CHB
	NIR+AAP	w tym Akeega	Olaparyb			
0	██████	██████	426 807 zł	██████	██████	██████
1	██████	██████	385 695 zł	██████	██████	██████
2	██████	██████	467 919 zł	██████	██████	██████
3	██████	██████	447 578 zł	██████	██████	██████
4	██████	██████	422 622 zł	██████	██████	██████
5	██████	██████	426 807 zł	██████	██████	██████

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki analizy wrażliwości.

Wykres 32. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant bez RSS.



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Największy wzrost inkrementalnych wydatków zaobserwowano w scenariuszach zakładających podanie NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem ([REDACTED] zł) oraz obniżenie ceny olaparybu o 10% - [REDACTED] zł.

9.2 Wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości modelu ekonomicznego:

- Deterministycznej (scenariuszowej i jednokierunkowej) analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

9.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (NIR+AAP vs AAP)

Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 54. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			AAP		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	████████	████████	2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████
Dyskontowanie efektów = 0%	████████	████████	3,22 QALY	103 912 zł	1,73 QALY	████████	1,49 QALY	████████	████████
Dyskontowanie kosztów = 0%	████████	████████	2,80 QALY	110 568 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████
RDI NIR+AAP = 0,84	████████	████████	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████
Użyteczność w stanie rPFS = 0,76	████████	████████	2,68 QALY	103 912 zł	1,58 QALY	████████	1,10 QALY	████████	████████
Użyteczność w stanie po progresji = 0,54	████████	████████	2,69 QALY	103 912 zł	1,57 QALY	████████	1,13 QALY	████████	████████
Koszt olaparybu = 6 671 zł	████████	████████	2,80 QALY	92 835 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████
Koszt opakowania kabazytakselu = 2 755 zł	████████	████████	2,80 QALY	103 576 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████
Koszt badania genetycznego w 1L = 2 613 zł	████████	████████	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████
Koszt badania genetycznego w 2L = 2 613 zł	████████	████████	2,80 QALY	103 286 zł	1,64 QALY	████████	1,16 QALY	████████	████████

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			AAP		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Koszt leczenia neutropenii = 8 514 zł	■	■	2,80 QALY	103 527 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■

Tabela 55. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty maksymalne.

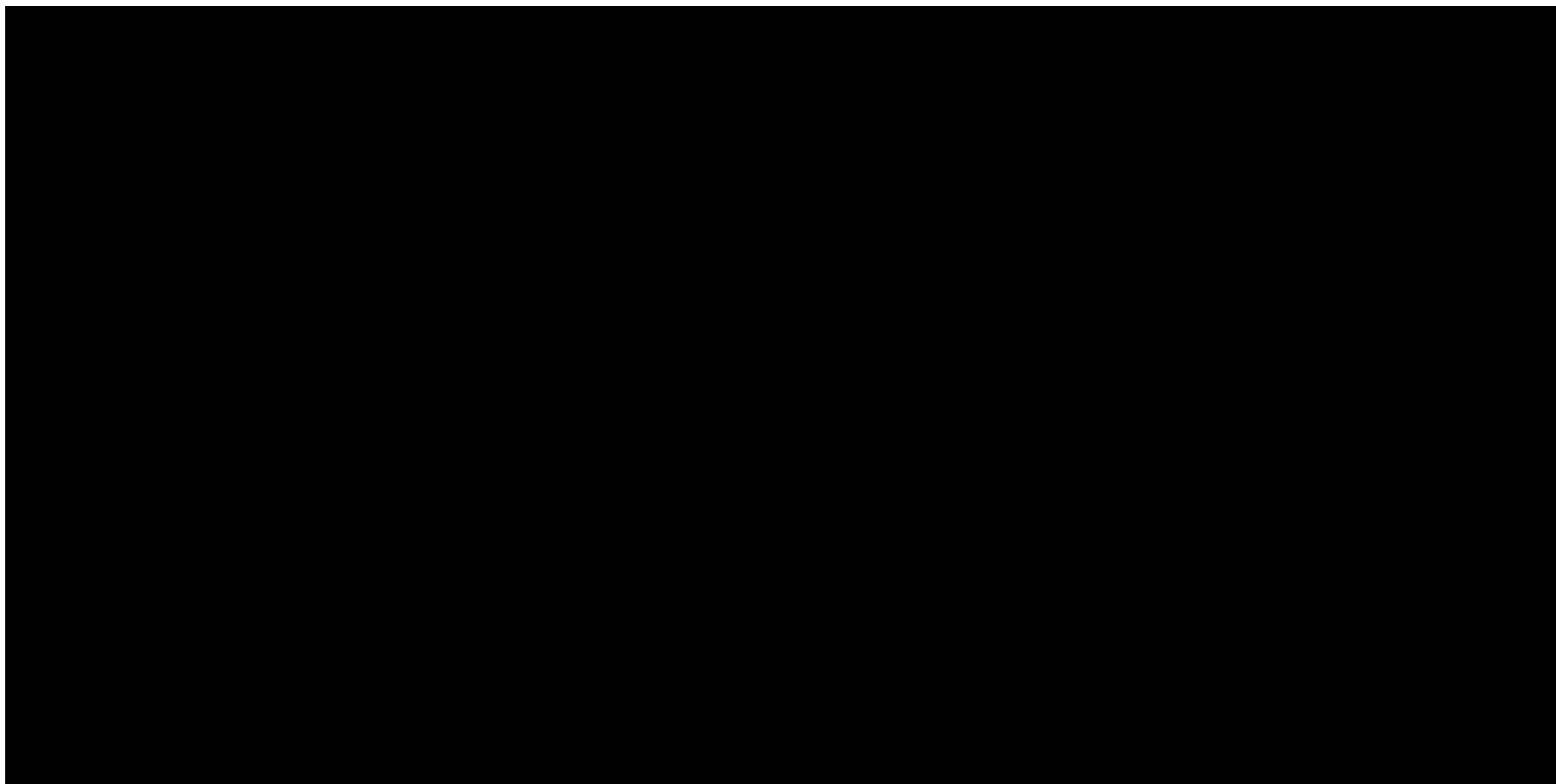
Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			AAP		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	■	■	2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
Dyskontowanie efektów = 10%	■	■	2,66 QALY	103 912 zł	1,60 QALY	■	1,05 QALY	■	■
Dyskontowanie kosztów = 10%	■	■	2,80 QALY	102 705 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
RDI NIR+AAP = 0,91	■	■	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
Użyteczność w stanie rPFS = 0,87	■	■	2,92 QALY	103 912 zł	1,70 QALY	■	1,22 QALY	■	■
Użyteczność w stanie po progresji = 0,66	■	■	2,90 QALY	103 912 zł	1,71 QALY	■	1,19 QALY	■	■
Koszt olaparybu = 9 923 zł	■	■	2,80 QALY	114 990 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
Koszt opakowania kabazytakselu = 3 887 zł	■	■	2,80 QALY	104 249 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
Koszt badania genetycznego w 1L = 5 046 zł	■	■	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
Koszt badania genetycznego w 2L = 5 046 zł	■	■	2,80 QALY	104 603 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■
Koszt leczenia neutropenii = 12 612 zł	■	■	2,80 QALY	104 337 zł	1,64 QALY	■	1,16 QALY	■	■

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 33. w sposób graficzny przedstawia wyniki kierunkowej analizy wrażliwości dla porównania NIR+AAP z AAP.

Wykres 33. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP).



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Największą zmienność wyników uzyskano w scenariuszu zakładającym zmiany dyskontowania efektów (zmiana o 22,2% w wariancie minimalnym i 10,1% w wariancie maksymalnym) oraz w scenariuszu testującym różne wartości RDI dla NIR+AAP na zmienność wyników.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 56. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs AAP) – z uwzględnieniem RSS.

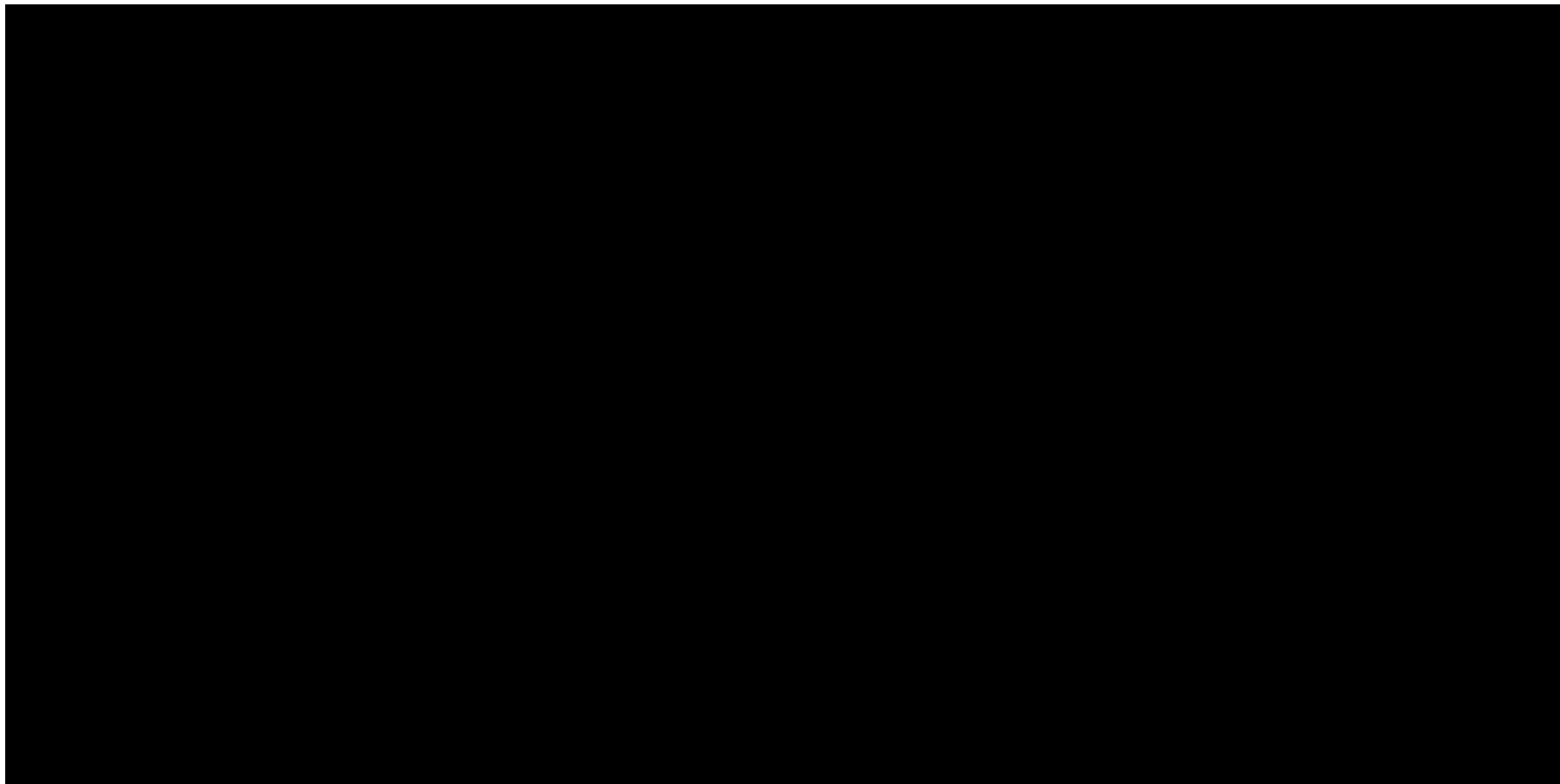
Nr	Scenariusz	NIR+AAP			AAP		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
		Całkowity koszt	w tym Akeega	QALY	Całkowity koszt	QALY				
0	Wariant podstawowy	██████	██████	2,80 QALY	104 528 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
1	Horyzont czasowy 10 lat	██████	██████	2,56 QALY	104 523 zł	1,64 QALY	██████	0,92 QALY	██████	██████
2	Horyzont czasowy 40 lat	██████	██████	2,80 QALY	104 528 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
3	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych	██████	██████	3,23 QALY	111 220 zł	1,73 QALY	██████	1,50 QALY	██████	██████
4	Użyteczność w stanie po progresji z badania MAGNITUDE	██████	██████	3,03 QALY	104 528 zł	1,79 QALY	██████	1,24 QALY	██████	██████
5	Czas leczenia do progresji choroby	██████	██████	2,80 QALY	103 481 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
6	Planowane zużycie leków (RDI = 100%)	██████	██████	2,80 QALY	104 814 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
7	Niezależne dopasowanie krzywych rPFS	██████	██████	2,79 QALY	104 932 zł	1,66 QALY	██████	1,13 QALY	██████	██████
8	Podanie ambulatoryjne leków w programie B.56	██████	██████	2,80 QALY	103 306 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
9	Nieuwzględnienie testowania genetycznego	██████	██████	2,80 QALY	101 164 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
10	Jednakowy czas stosowania kolejnych linii leczenia (jak dla olaparibu)	██████	██████	2,80 QALY	158 330 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████

Wykres poniżej przedstawia w sposób obrazowy uzyskane wyniki analizy scenariuszowej w wariancie uwzględniającym mechanizm dzielenia ryzyka.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 34. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP).



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariantcie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat oraz przy założeniu podania schematu niraparyb + AAP zgodnie ze schematem dawkowania, natomiast największy spadek uzyskano w scenariuszu nieuwzględniającym dyskontowania efektów i kosztów.

Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości, w wariantcie analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			AAP		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	██████	██████	2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Dyskontowanie efektów = 0%	██████	██████	3,22 QALY	103 912 zł	1,73 QALY	██████	1,49 QALY	██████	██████
Dyskontowanie kosztów = 0%	██████	██████	2,80 QALY	110 568 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Użyteczność w stanie rPFS = 0,76	██████	██████	2,68 QALY	103 912 zł	1,58 QALY	██████	1,10 QALY	██████	██████
RDI NIR+AAP = 0,84	██████	██████	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Wartość użyteczności po progresji = 0,54	██████	██████	2,69 QALY	103 912 zł	1,57 QALY	██████	1,13 QALY	██████	██████
Koszt olaparybu = 6 671 zł	██████	██████	2,80 QALY	92 835 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt kabazytakselu = 2 613 zł	██████	██████	2,80 QALY	103 576 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt badania genetycznego w 1L = 3 406 zł	██████	██████	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			AAP		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Koszt badania genetycznego w 2L = 3 406 zł	██████	██████	2,80 QALY	103 286 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt leczenia neutropeni = 8 514 zł	██████	██████	2,80 QALY	103 527 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████

Tabela 58. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty maksymalne.

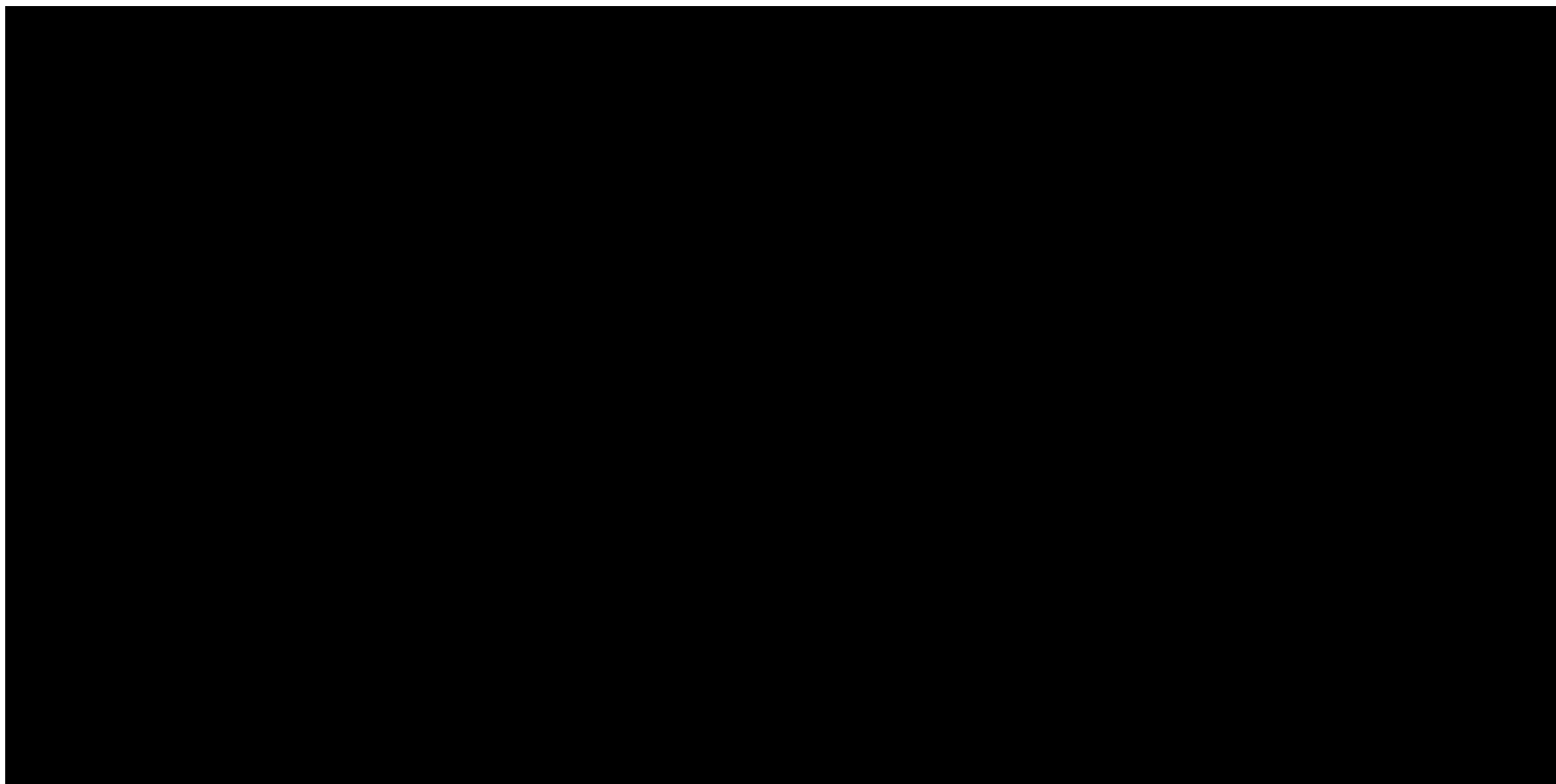
Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			AAP		Ink. koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	██████	██████	2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Dyskontowanie efektów = 10%	██████	██████	2,66 QALY	103 912 zł	1,60 QALY	██████	1,05 QALY	██████	██████
Dyskontowanie kosztów = 10%	██████	██████	2,80 QALY	102 705 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Użyteczność w stanie rPFS = 0,87	██████	██████	2,92 QALY	103 912 zł	1,70 QALY	██████	1,22 QALY	██████	██████
RDI NIR+AAP = 0,91	██████	██████	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Wartość użyteczności po progresji = 0,66	██████	██████	2,90 QALY	103 912 zł	1,71 QALY	██████	1,19 QALY	██████	██████
Koszt olaparybu = 9 923 zł	██████	██████	2,80 QALY	114 990 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt kabazytakselu = 3 887 zł	██████	██████	2,80 QALY	104 249 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt badania genetycznego w 1L = 5 046 zł	██████	██████	2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt badania genetycznego w 2L = 5 046 zł	██████	██████	2,80 QALY	104 603 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████
Koszt leczenia neutropeni = 12 612 zł	██████	██████	2,80 QALY	104 337 zł	1,64 QALY	██████	1,16 QALY	██████	██████

Na kolejnym wykresie przedstawiono w sposób obrazowy uzyskane wyniki.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 35. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP).



Analogicznie do wariantu uwzględniającego instrument dzielenia ryzyka, największą zmienność wyników uzyskano w wariantach zakładających stopy dyskontowania efektów oraz RDI dla schematu NIR+AAP.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 59. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs AAP) – bez uwzględnienia RSS.

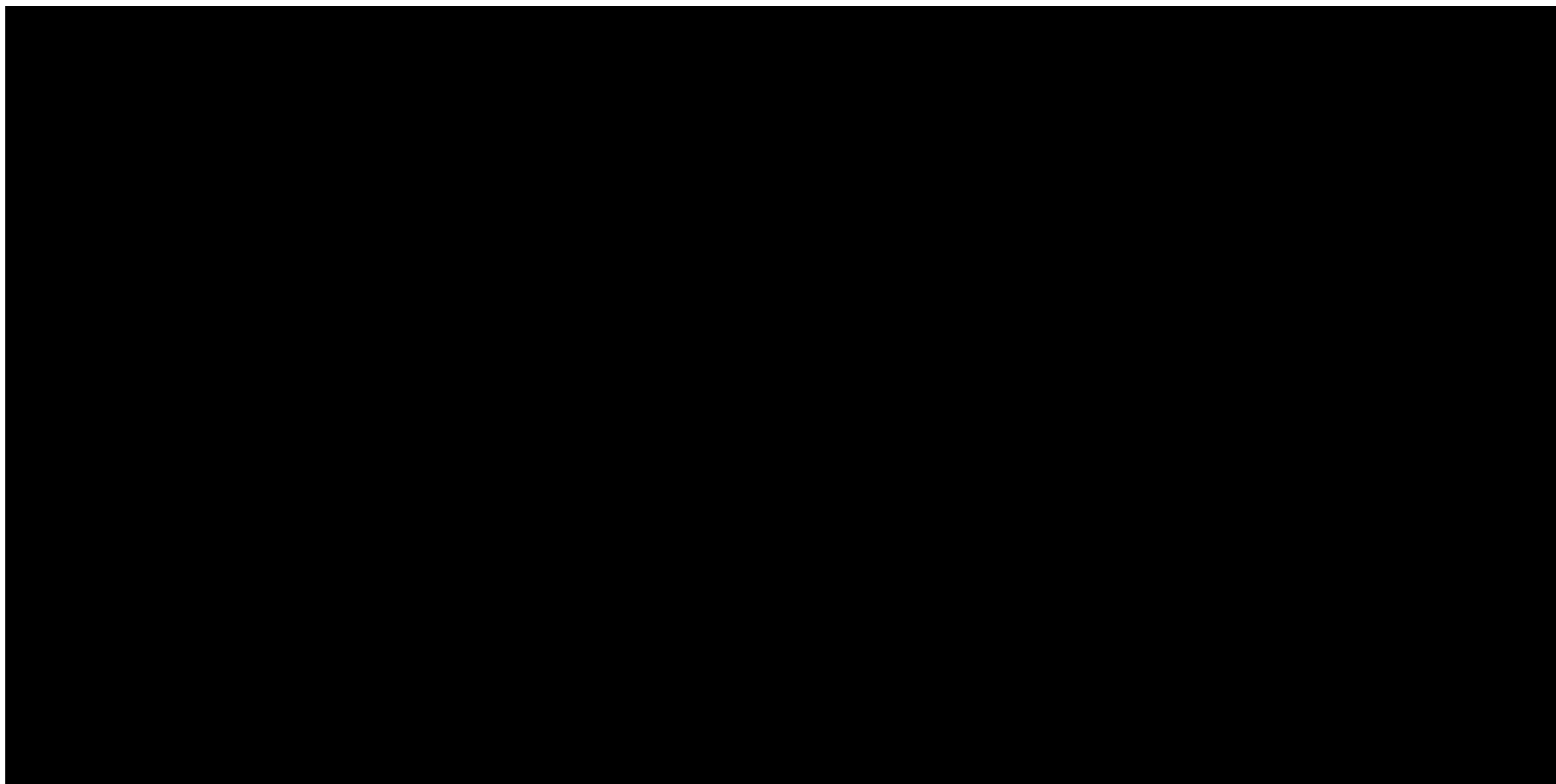
Nr	Scenariusz	NIR+AAP			AAP			Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
		Całkowity koszt	w tym Akeega	QALY	Całkowity koszt	QALY					
0	Wariant podstawowy			2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			
1	Horyzont czasowy 10 lat			2,55 QALY	103 811 zł	1,64 QALY		0,91 QALY			
2	Horyzont czasowy 40 lat			2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			
3	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych			3,22 QALY	110 467 zł	1,73 QALY		1,49 QALY			
4	Użyteczność w stanie po progresji z badania MAGNITUDE			3,02 QALY	103 816 zł	1,79 QALY		1,23 QALY			
5	Czas leczenia do progresji choroby			2,80 QALY	102 795 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			
6	Planowane zużycie leków (RDI = 100%)			2,80 QALY	104 095 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			
7	Niezależne dopasowanie krzywych rPFS			2,79 QALY	104 225 zł	1,66 QALY		1,13 QALY			
8	Podanie ambulatoryjne leków w programie B.56			2,80 QALY	102 594 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			
9	Nieuwzględnienie testowania genetycznego			2,80 QALY	100 452 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			
10	Jednakowy czas stosowania kolejnych linii leczenia (jak dla olaparybu)			2,80 QALY	157 510 zł	1,64 QALY		1,16 QALY			

Kolejny wykres przedstawia uzyskane wyniki w sposób wizualny.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 36. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP).



Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w wariantcie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat oraz przy schemacie podania NIR+AAP zgodnie ze schematem dawkowania, natomiast największy spadek uzyskano w scenariuszu zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

9.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości (NIR+AAP vs ENZ)

Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w dwóch kolejnych tabelach, odrębnie dla wariantów minimalnych oszacowań parametrów oraz wariantów maksymalnych.

Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			Enzalutamid		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Wariant podstawowy	██████	██████	2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████
Dyskontowanie efektów = 0%	██████	██████	3,22 QALY	346 485 zł	1,87 QALY	██████	1,35 QALY	██████	██████
Koszt enzalutamidu = 6 865 zł	██████	██████	2,80 QALY	309 716 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████
RDI NIR+AAP = 0,84	██████	██████	2,80 QALY	346 485 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████
Koszt olaparybu = 6 671 zł	██████	██████	2,80 QALY	324 383 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████
HR(rPFS) ENZ vs NIR+AAP = 0,9	██████	██████	2,80 QALY	311 518 zł	1,86 QALY	██████	0,94 QALY	██████	██████
Dyskontowanie kosztów = 0%	██████	██████	2,80 QALY	374 903 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████
Użyteczność w stanie po progresji = 0,54	██████	██████	2,69 QALY	346 485 zł	1,73 QALY	██████	0,96 QALY	██████	██████
Użyteczność w stanie rPFS = 0,76	██████	██████	2,68 QALY	346 485 zł	1,67 QALY	██████	1,01 QALY	██████	██████
Koszt badania genetycznego w 1L = 3 406 zł	██████	██████	2,80 QALY	346 485 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████
Koszt badania genetycznego w 2L = 3 406 zł	██████	██████	2,80 QALY	345 877 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████	██████

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 61. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty maksymalne.

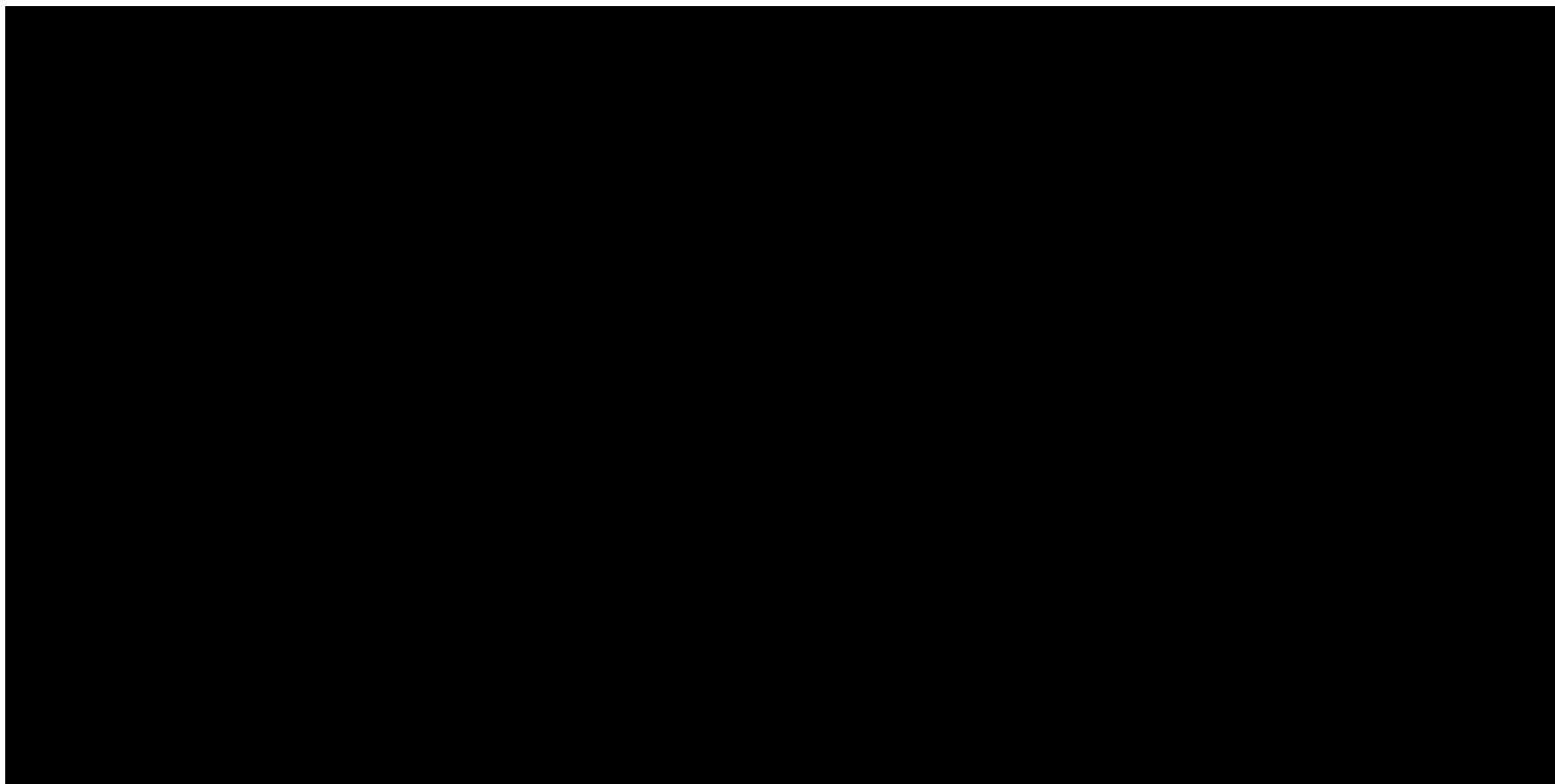
Scenariusz AW	Niraparyb + AAP		Enzalutamid		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty				
Wariant podstawowy	██████	██████	2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████
Dyskontowanie efektów = 10%	██████	██████	2,66 QALY	346 485 zł	1,73 QALY	██████	0,93 QALY	██████
Koszt enzalutamidu = 10 213 zł	██████	██████	2,80 QALY	383 254 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████
RDI NIR+AAP = 0,91	██████	██████	2,80 QALY	346 485 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████
Koszt olaparybu = 9 923 zł	██████	██████	2,80 QALY	368 588 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████
HR(rPFS) ENZ vs NIR+AAP = 2,0	██████	██████	2,80 QALY	298 724 zł	1,66 QALY	██████	1,14 QALY	██████
Dyskontowanie kosztów = 10%	██████	██████	2,80 QALY	341 405 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████
Użyteczność w stanie po progresji = 0,66	██████	██████	2,90 QALY	346 485 zł	1,80 QALY	██████	1,10 QALY	██████
Użyteczność w stanie rPFS = 0,87	██████	██████	2,92 QALY	346 485 zł	1,86 QALY	██████	1,05 QALY	██████
Koszt badania genetycznego w 1L = 5 046 zł	██████	██████	2,80 QALY	346 485 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████
Koszt badania genetycznego w 2L = 5 046 zł	██████	██████	2,80 QALY	347 156 zł	1,77 QALY	██████	1,03 QALY	██████

Poniższy wykres przedstawia wyniki uzyskane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w wariacie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 37. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ).



Największą zmianę wyniku uzyskano w wariantach zakładających zmianę dyskontowania efektów (między -24% a 11%) oraz w wariacie zakładającym zmianę ceny enzalutamidu (od -16% do 16%).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 62. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs ENZ) – z uwzględnieniem RSS.

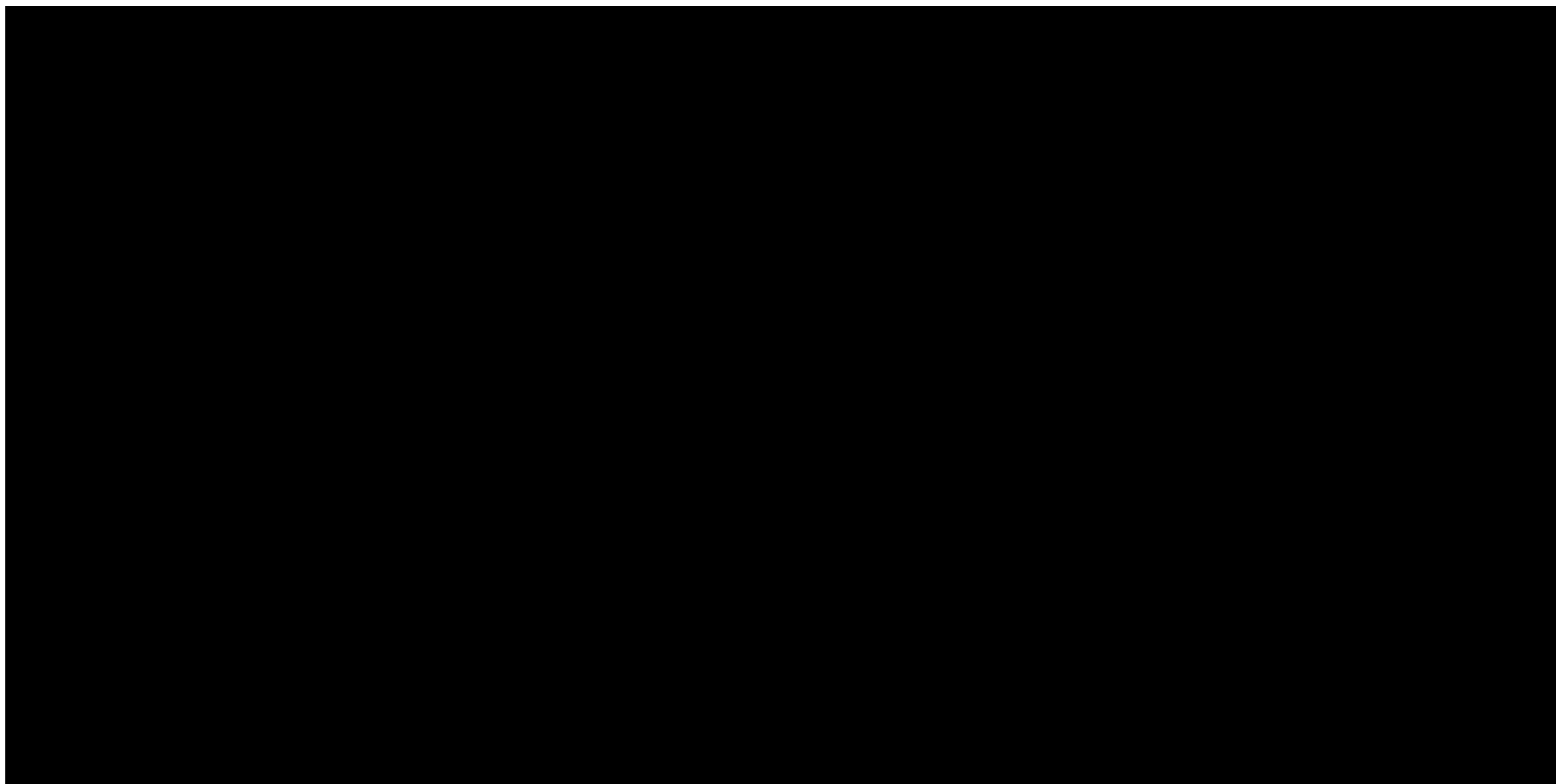
Nr	Scenariusz	NIR+AAP		Enzalutamid		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
		Całkowity koszt	w tym Akeega	QALY	Całkowity koszt				
0	Wariant podstawowy			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	
1	Horyzont czasowy 10 lat			2,55 QALY	346 288 zł	1,77 QALY		0,78 QALY	
2	Horyzont czasowy 40 lat			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	
3	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych			3,22 QALY	374 765 zł	1,87 QALY		1,35 QALY	
4	Użyteczność w stanie po progresji z badania MAGNITUDE			3,02 QALY	346 357 zł	1,85 QALY		1,18 QALY	
5	Czas leczenia do progresji choroby			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	
6	Planowane zużycie leków (RDI = 100%)			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	
7	Niezależne dopasowanie krzywych rPFS			2,79 QALY	348 423 zł	1,76 QALY		1,02 QALY	
8	Podanie ambulatoryjne leków w programie B.56			2,80 QALY	345 098 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	
9	Nieuwzględnienie testowania genetycznego			2,80 QALY	343 093 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	
10	Jednakowy czas stosowania kolejnych linii leczenia (jak dla olaparybu)			2,80 QALY	337 651 zł	1,77 QALY		1,03 QALY	

Wykres 38 przedstawia obrazowo wyniki uzyskane w ramach analizy scenariuszowej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 38. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ).



Najwyższy wzrost wartości wskaźnika ICUR uzyskano w wariantcie zakładającym podanie leku Akeega zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz przy skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat. Z kolei najniższą wartość ICUR otrzymano w wariantcie zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnych dwóch tabelach przedstawiono wyniki kierunkowej analizy wrażliwości, w wariantach analizy nieuwzględniającym zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 63. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty minimalne.

Scenariusz AW	Niraparyb + AAP		Enzalutamid		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty				
Podstawowy			2,80 QALY	103 816 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
Dyskontowanie efektów = 0%			3,22 QALY	103 912 zł	1,73 QALY		1,49 QALY	
Koszt enzalutamidu = 6 865 zł			2,80 QALY	110 568 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
HR(rPFS) ENZ vs NIR+AAP = 0,9			2,68 QALY	103 912 zł	1,58 QALY		1,10 QALY	
RDI NIR+AAP = 0,84			2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
Dyskontowanie kosztów = 0%			2,69 QALY	103 912 zł	1,57 QALY		1,13 QALY	
Wartość użyteczności po progresji = 0,54			2,80 QALY	92 835 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
Koszt olaparybu = 6 671 zł			2,80 QALY	103 576 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
Użyteczność w stanie rPFS = 0,76			2,80 QALY	103 912 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
Koszt badania genetycznego w 1L = 3 406 zł			2,80 QALY	103 286 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	
Koszt badania genetycznego w 2L = 3 406 zł			2,80 QALY	103 527 zł	1,64 QALY		1,16 QALY	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 64. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty maksymalne.

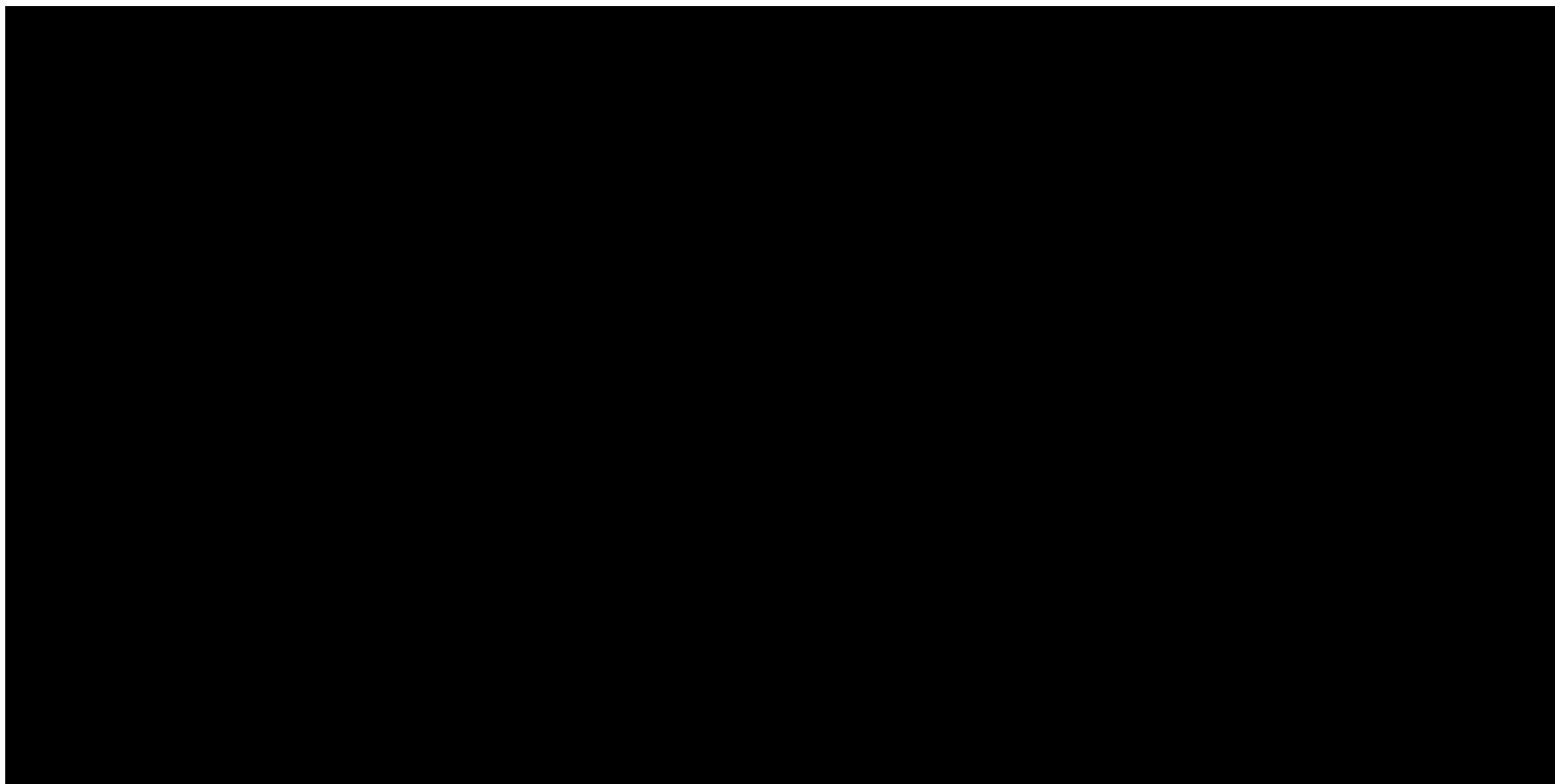
Scenariusz AW	Niraparyb + AAP			Enzalutamid		Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
	Całkowite koszty	w tym Akeega	QALY	Całkowite koszty	QALY				
Podstawowy	████████	████████	2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████
Dyskontowanie efektów = 10%	████████	████████	2,66 QALY	346 485 zł	1,73 QALY	████████	0,93 QALY	████████	████████
Koszt enzalutamidu = 10 213 zł	████████	████████	2,80 QALY	383 254 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████
HR(rPFS) ENZ vs NIR+AAP = 2,0	████████	████████	2,80 QALY	298 724 zł	1,66 QALY	████████	1,14 QALY	████████	████████
RDI NIR+AAP = 0,91	████████	████████	2,80 QALY	346 485 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████
Dyskontowanie kosztów = 10%	████████	████████	2,80 QALY	341 405 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████
Wartość użyteczności po progresji = 0,66	████████	████████	2,90 QALY	346 485 zł	1,80 QALY	████████	1,10 QALY	████████	████████
Koszt olaparybu = 9 923 zł	████████	████████	2,80 QALY	368 588 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████
Użyteczność w stanie rPFS = 0,87	████████	████████	2,92 QALY	346 485 zł	1,86 QALY	████████	1,05 QALY	████████	████████
Koszt badania genetycznego w 1L = 5 046zł	████████	████████	2,80 QALY	346 485 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████
Koszt badania genetycznego w 2L = 5 046 zł	████████	████████	2,80 QALY	347 156 zł	1,77 QALY	████████	1,03 QALY	████████	████████

Wykres poniżej przedstawia wyniki uzyskane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, w wariantcie nieuwzględniającym RSS.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 39. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ).



Największą zmienność wyników uzyskano w wariancie zakładającym zmianę stopy dyskonta efektów (-23% - 11%) oraz w wariancie testującym zmienność ceny enzalutamidu (+/- 11%).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszowej.

Tabela 65. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs ENZ) – bez uwzględnienia RSS.

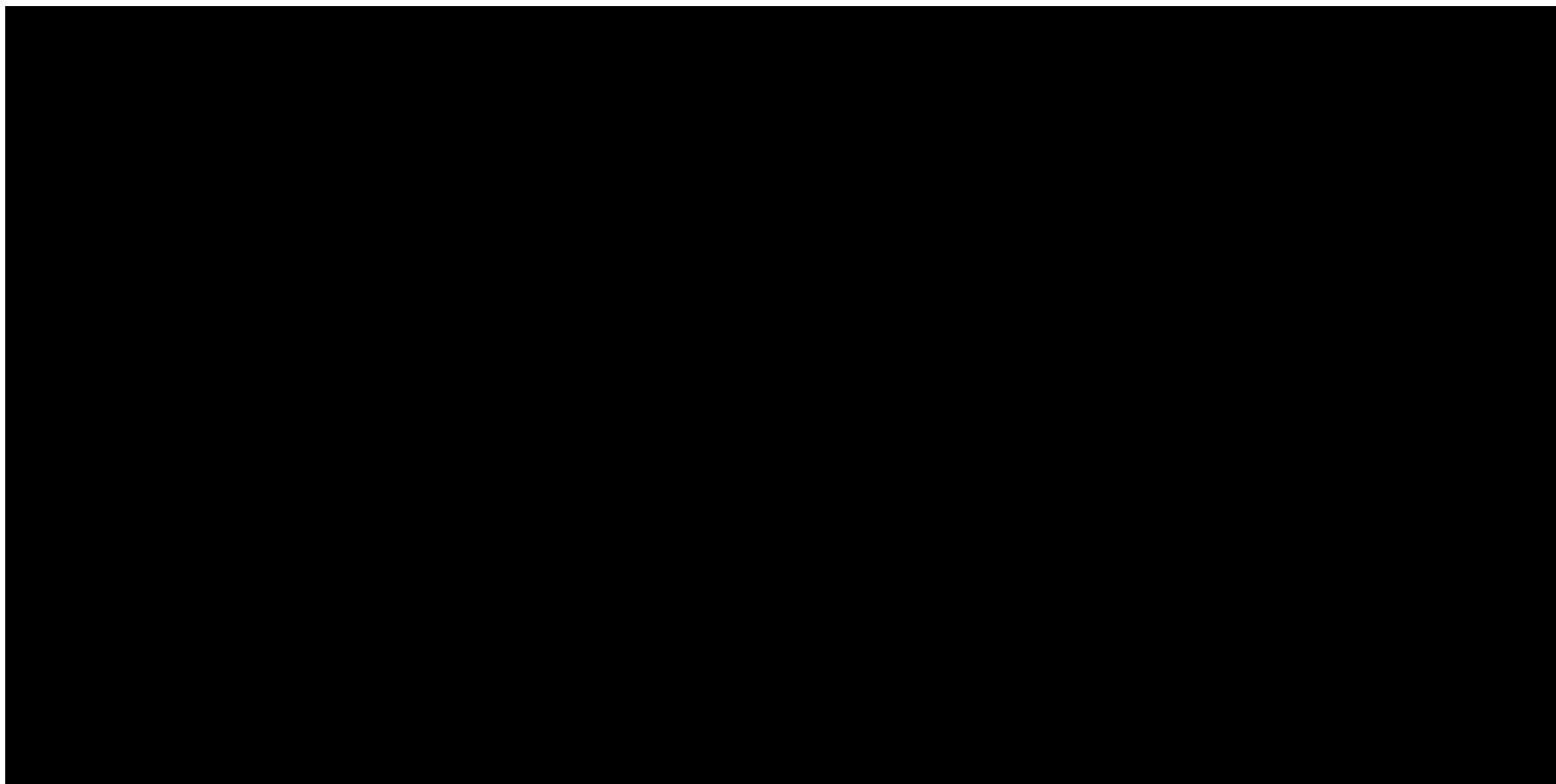
Nr	Scenariusz	NIR+AAP			Enzalutamid			Ink. Koszty	Ink. QALY	ICER	Progowa CZN Akeega
		Całkowity koszt	w tym Akeega	QALY	Całkowity koszt	QALY					
0	Wariant podstawowy			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			
1	Horyzont czasowy 10 lat			2,55 QALY	346 288 zł	1,77 QALY		0,78 QALY			
2	Horyzont czasowy 40 lat			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			
3	Brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych			3,22 QALY	374 765 zł	1,87 QALY		1,35 QALY			
4	Użyteczność w stanie po progresji z badania MAGNITUDE			3,02 QALY	346 357 zł	1,85 QALY		1,18 QALY			
5	Czas leczenia do progresji choroby			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			
6	Planowane zużycie leków (RDI = 100%)			2,80 QALY	346 357 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			
7	Niezależne dopasowanie krzywych rPFS			2,79 QALY	348 423 zł	1,76 QALY		1,02 QALY			
8	Podanie ambulatoryjne leków w programie B.56			2,80 QALY	345 098 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			
9	Nieuwzględnienie testowania genetycznego			2,80 QALY	343 093 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			
10	Jednakowy czas stosowania kolejnych linii leczenia (jak dla olaparybu)			2,80 QALY	337 651 zł	1,77 QALY		1,03 QALY			

Wykres 40 przedstawia w sposób obrazowy uzyskane wyniki.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 40. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ).



Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wartość wskaźnika ICUR wzrosła w wariancie zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 31%), a także przy założeniu stosowania schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem, gdzie wartość wskaźnika ICUR wzrosła o 26%, natomiast w wariantach zakładających przyjęcie użyteczności z badania *MAGNITUDE* i przy braku dyskontowania kosztów i efektów wartość ICUR spadła o ok 13-15%.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

9.3 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 7.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

9.3.1 Niraparyb + AAP vs Placebo + AAP

Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania schematów NIR+AAP vs AAP.

Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 66 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP).

Kategoria	NIR+AAP	AAP	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	████████	81 984 zł	████████	5,1%
Całkowite QALY	2,80	1,64	1,16	-0,1%
ICUR		████████		5,2%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła ██████ zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość ██████ zł/QALY. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w kosztach całkowitych terapii (zmiana o 5,2%).

Spośród przeprowadzonych iteracji wyłącznie jedna wskazywała na niższą efektywność schematu NIR+AAP nad komparatorem. Spośród 1 000 iteracji, ██████ z nich wskazywało, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna w porównaniu z komparatorem, przy gotowości do zapłaty wynoszącej 190 380 zł/QALY.

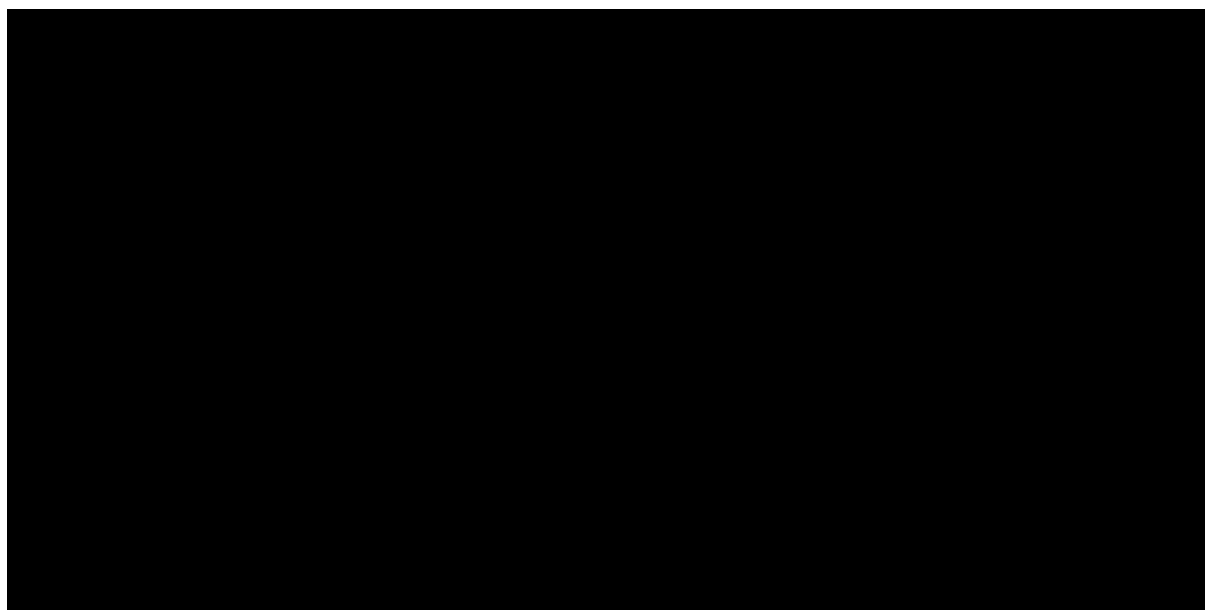
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 67. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (NIR+AAP vs AAP).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	████████	1,16
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	████████████████	0,63; 1,70
Skośność	0,224	0,105
Kurtoza	0,019	0,074
Korelacja z kosztami		0,019

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu NIR+AAP w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 41. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (NIR+AAP vs AAP).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ██████. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok ██████ zł, schemat NIR+AAP jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

Wariant nieuwzględniający RSS

Tabela 66 przedstawia średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (NIR+AAP vs AAP).

Kategoria	NIR+AAP	AAP	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	████████	82 025 zł	████████	4,0%
Całkowite QALY	2,82	1,65	1,17	0,9%
ICUR		████████		3,0%

Otrzymane wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników.

Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła ██████ zł/QALY, natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość ██████ zł/QALY. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w kosztach całkowitych terapii (zmiana o 4,0%).

Spośród 1 000 iteracji, ██████ z nich wskazywało, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna w porównaniu z komparatorem, przy gotowości do zapłaty wynoszącej 190 380 zł/QALY.

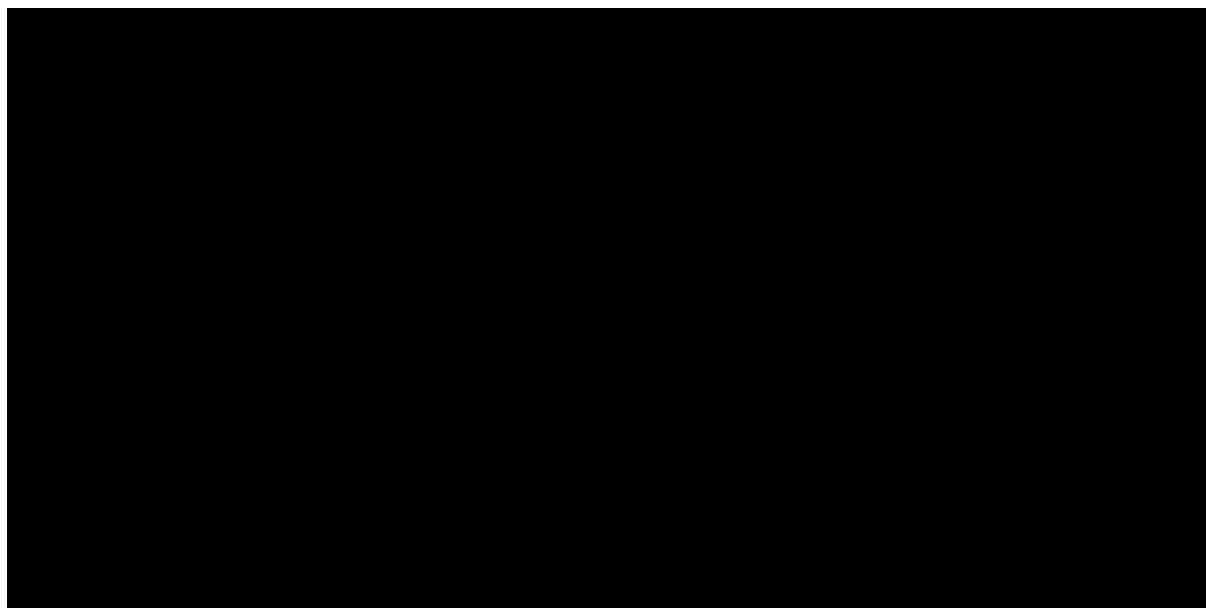
Poniższa tabela przedstawia zestawienie statystyk rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 69. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (NIR+AAP vs AAP).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	████████	1,17
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	████████████████	0,63; 1,72
Skośność	0,211	0,118
Kurtoza	0,073	0,061
Korelacja z kosztami		0,018

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów schematu NIR+AAP w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 42. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (NIR+AAP vs AAP).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [redacted]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [redacted], schemat NIR+AAP jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

9.3.2 Niraparyb + AAP vs Enzalutamid

Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania schematów NIR+AAP vs ENZ.

Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia zebrane średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania NIR+AAP vs ENZ, w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ).

Kategoria	NIR+AAP	Enzalutamid	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt	[redacted]	294 487 zł	[redacted]	23,2%
Całkowite QALY	2,80	1,77	1,03	0,5%
ICUR		[redacted]		22,6%

Wyniki analizy PSA odbiegają od wyników analizy podstawowej. Różnica wynika z uzyskanego wyższego inkrementalnego kosztu.

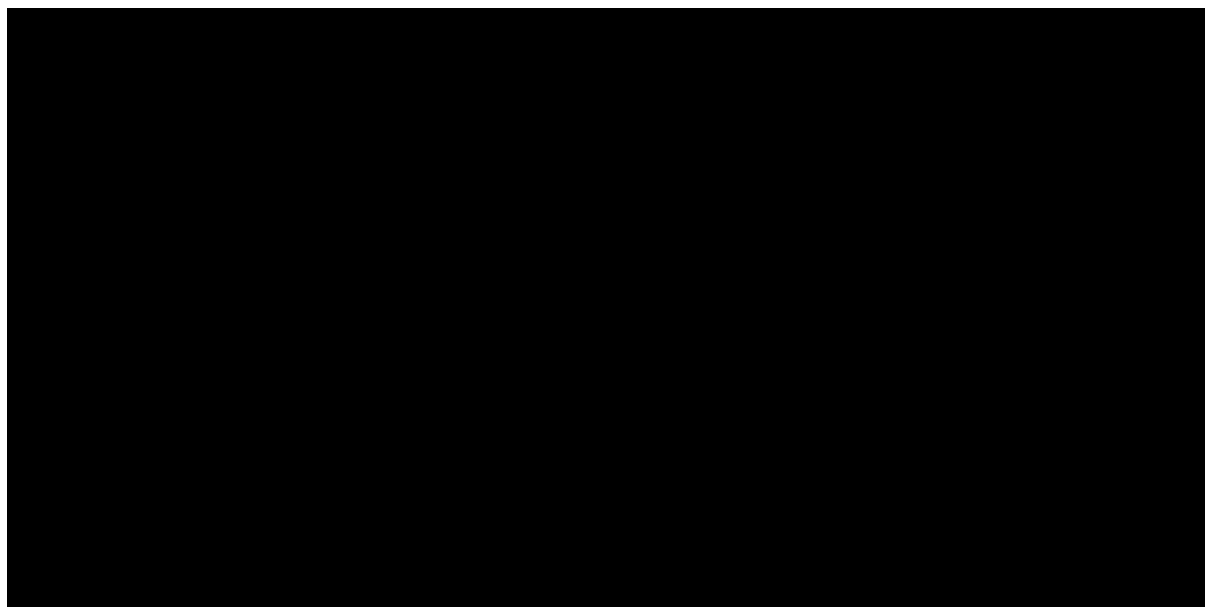
Kolejna tabela zestawia statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 71. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (NIR+AAP vs ENZ).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia	██████████	1,03
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)	████████████████████	0,54; 1,60
Skośność	0,157	0,116
Kurtoza	-0,116	0,182
Korelacja z kosztami		0,058

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 43. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (NIR+AAP vs ENZ).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi ██████████.

Wariant nieuwzględniający RSS

Poniższa tabela przedstawia zebrane średnie wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania NIR+AAP vs ENZ, w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 72. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (NIR+AAP vs ENZ).

Kategoria	NIR+AAP	Enzalutamid	Inkrementalne	Zmiana
Całkowity koszt		295 107 zł		15,1%
Całkowite QALY	2,82	1,77	1,05	1,5%
ICUR				13,3%

Wyniki analizy PSA odbiegają od wyników analizy podstawowej. Różnica wynika z uzyskanego wyższego inkrementalnego kosztu (wzrost o 15,1%).

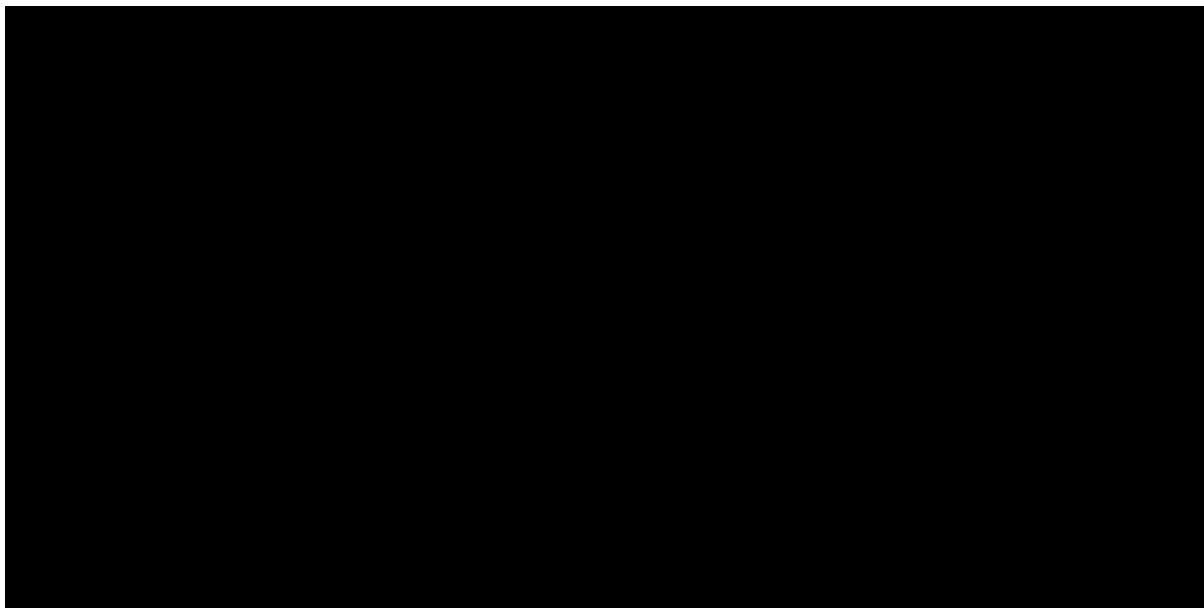
Kolejna tabela zestawia statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych kosztów oraz efektów zdrowotnych.

Tabela 73. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (NIR+AAP vs ENZ).

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów	Rozkład inkrementalnych efektów zdrowotnych
Średnia		1,05
Przedział ufności ($\alpha = 0,05$)		0,50; 1,59
Skośność	0,178	0,169
Kurtoza	0,141	0,137
Korelacja z kosztami		0,067

Następny wykres przedstawia prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 44. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (NIR+AAP vs ENZ).



Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. zł) prawdopodobieństwo to wynosi [REDACTED]

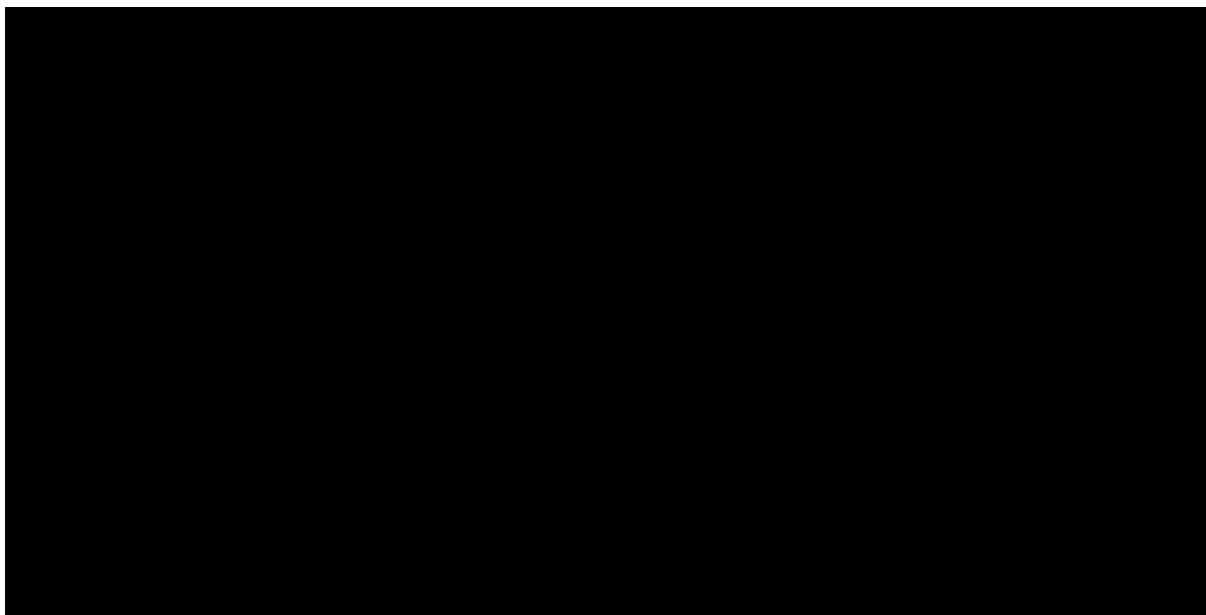
9.3.1 Zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej

W kolejnym rozdziale przedstawiono zbiorczo rezultaty przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wariant z uwzględnieniem RSS

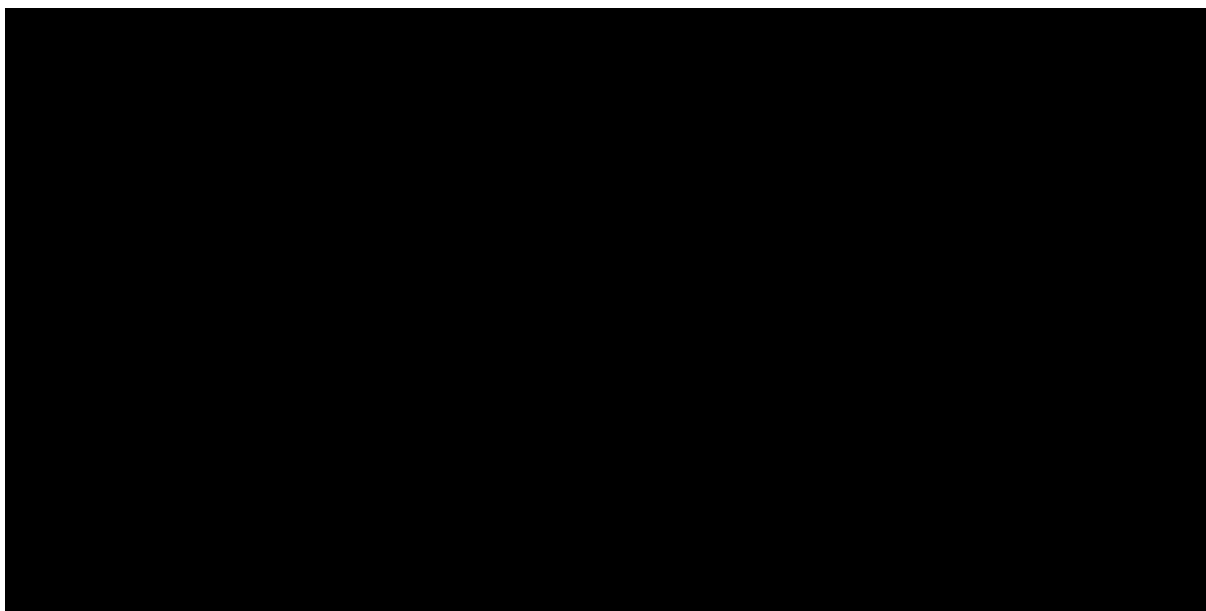
Niepewność wyników modelu zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 45. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant z RSS.



Kolejny wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanych interwencji w łącznej (wieloramiennej) analizie.

Wykres 46. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, z uwzględnieniem RSS.



Prawdopodobieństwo opłacalności każdej z interwencji w łącznym porównaniu przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł/QALY przedstawia poniższa tabela.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 74. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu mCRPC przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant z RSS).

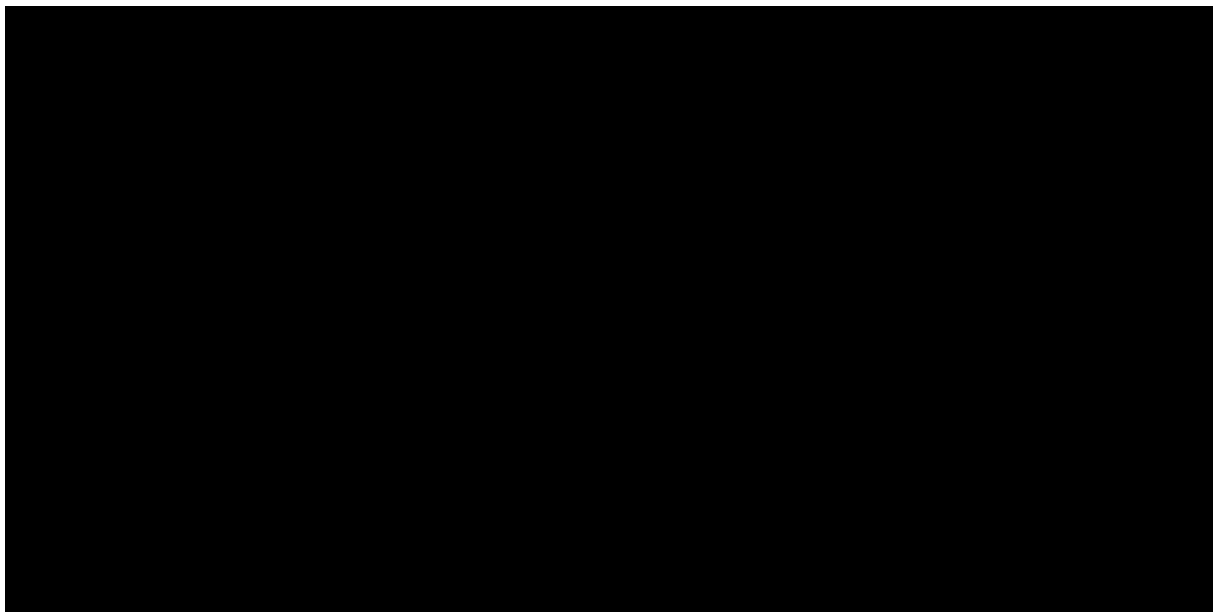
Schemat	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 190 380 zł (porównanie zbiorcze)	Prawdopodobieństwo opłacalności NIR+AAP vs pojedynczy komparator przy WTP = 190 380 zł
NIR+AAP	████	█
AAP	████	████
ENZ	████	████

Przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP względem poszczególnych komparatorów wynosi ██████████. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, NIR+AAP jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ██████

Wariant nieuwzględniający RSS

Niepewność wyników modelu zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników, na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

Wykres 47. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant bez RSS.

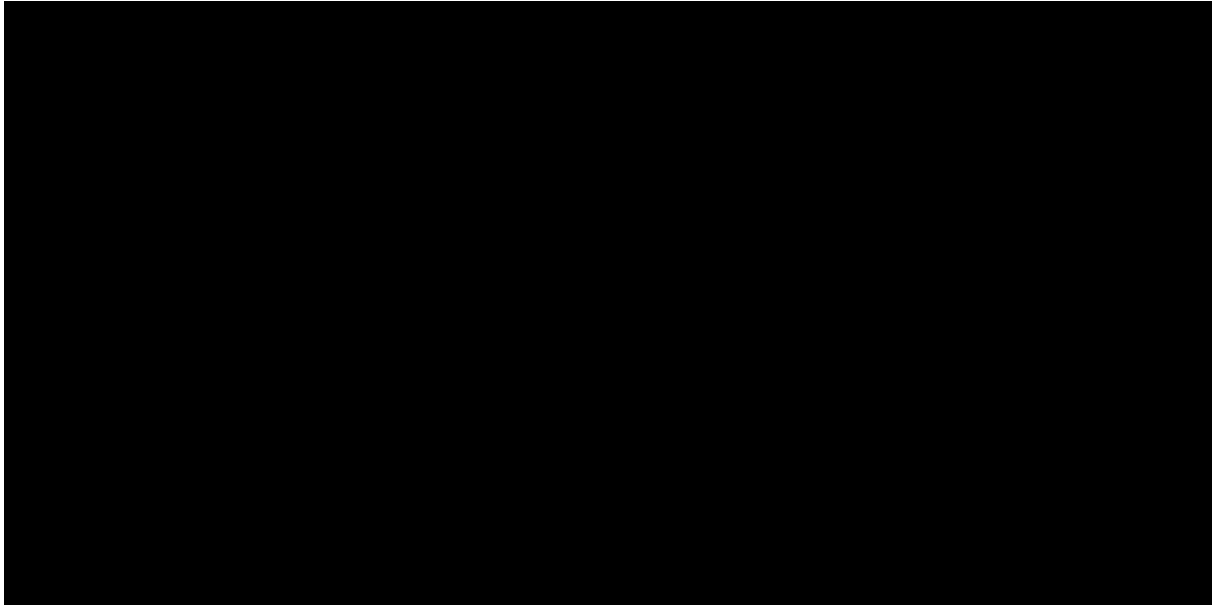


Kolejny wykres przedstawia krzywe opłacalności porównywanych interwencji w łącznej (wieloramiennnej) analizie.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Wykres 48. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, bez RSS.



Prawdopodobieństwo opłacalności każdej z interwencji w łącznym porównaniu przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł/QALY przedstawia poniższa tabela.

Tabela 75. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu mCRPC przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant bez RSS).

Schemat	Prawdopodobieństwo opłacalności przy WTP = 190 380 zł (porównanie zbiorcze)	Prawdopodobieństwo opłacalności NIR+AAP vs pojedynczy komparator przy WTP = 190 380 zł
NIR+AAP	■	■
AAP	■	■
ENZ	■	■

Przy gotowości do zapłaty równej 190 380 zł, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP względem poszczególnych komparatorów wynosi od ■■■■■. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, NIR+AAP jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem ■■■■■.

10 Ograniczenia analizy

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2, w przyjętym horyzoncie czasowym. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

Porównanie z terapią enzalutamidem

Z racji braku badań porównujących *head-to-head* ocenianą technologię medyczną z leczeniem enzalutamidem, modelowanie efektów zdrowotnych osiąganych w ramieniu enzalutamidu oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą analizy sieciowej, opisanego szczegółowo w analizie klinicznej (AKL Akeega 2023). W związku z powyższym wszelkie ograniczenia związane z zastosowaną metodą porównania pośredniego stanowią jednocześnie ograniczenia dla porównania NIR+AAP vs enzalutamid w analizie ekonomicznej. Należy jednak zaznaczyć, że uzyskane w trakcie modelowania efekty zdrowotne oddają realną skuteczność rozpatrywanego komparatora, tzn. oszacowany czas przeżycia w stanie rPFS jest dłuższy niż w ramieniu AAP, co potwierdzono przeprowadzoną walidacją zewnętrzną (zob. Rozdział 6.2.1). Ograniczenie stanowi również przyjęcie krzywej przebywania w stanie OS równej krzywej OS dla AAP. Powyższe założenie przyjęto w oparciu o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, gdzie nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie (HR(OS) AAP vs ENZ = 0,98). Należy zaznaczyć, że obie terapię stanowią leczenie hormonalne nowej generacji, w związku z czym przyjęcie założenia o podobnej skuteczności obu schematów jest zasadne.

Dodatkowym ograniczeniem związanym z porównaniem z terapią enzalutamidem jest przyjęty czas leczenia pacjentów. W przeciwieństwie do ramion NIR+AAP i AAP, których czas leczenia estymowano na podstawie krzywych Kaplana-Meier'a dla TTTD, w ramieniu enzalutamidu czas terapii przyjęty jako jednoznaczny z czasem pozostawania pacjentów w stanie przed progresją choroby potwierdzoną radiologicznie. Jednakże podejście to jest zgodne z aktualnymi zapisami programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w którym jako kryterium wyłączenia z programu ujęto progresję choroby.

Wycena kosztu związanego z testowaniem diagnostycznym

Jedno z założeń niniejszej analizy ekonomicznej zakłada wykonanie testu diagnostycznego u włączanych pacjentów, które pozwala na wykrycie mutacji w genach BRCA1/2. Koszt świadczenia oszacowano na

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

podstawie wartości punktowej świadczenia 5.53.01.0005003 „Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych”. Świadczenie to uwzględniono jednorazowo jedynie u pacjentów leczonych schematem NIR+AAP i monoterapią olaparybem. Założenie to nie uwzględnia ponoszonych kosztów testowania diagnostycznych u pacjentów leczonych pozostałymi terapiami. Związane jest to z zapisami proponowanego programu lekowego B.56 z którego wynika, że kryterium obecności aberracji w genach BRCA1/2 ujęte jest jedynie w kryteriach włączenia do leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu oraz monoterapią olaparybem. Dlatego konserwatywnie przyjęto, że jedynie w przypadku kwalifikacji do terapii aktualnie refundowanymi inhibitorami PARP konieczne będzie wykonanie testowania genetycznego.

Leczenie zdarzeń niepożądanych

Koszty ujęte w analizie ekonomicznej uwzględniają również wydatki związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w stopni 3/4. Rodzaje zdarzeń wykorzystane w modelu ekonomicznym pochodziły z badania *MAGNITUDE*, natomiast częstość występowania każdego z uwzględnionych zdarzeń oparto o odnalezione badania dla poszczególnych interwencji. Jako że przyjęte zdarzenia niepożądane nie zawsze pojawiały się we wszystkich badaniach, dla niektórych interwencji naliczono koszty związane z leczeniem tylko niektórych AEs. Należy zaznaczyć, że uwzględnione dane pochodzą z badań RCT dla każdego ze schematów i stanowią najaktualniejsze źródło pozwalające oszacować dodatkowe koszty wynikające z zastosowaniem wnioskowanej interwencji oraz porównywanych komparatorów.

11 Dyskusja

Pomimo znaczącego postępu związanego z udostępnieniem leków antyandrogenowych nowej generacji oraz wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia pacjentów związanej z zastosowaniem leczenia ARPIs prognozy dla chorych na mCRPC są wciąż złe, w związku z czym pacjenci wciąż oczekują na nowe opcje terapeutyczne. Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR) wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów HRR należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somatyczne i/lub germinalne), które szczególnie niekorzystnie wpływają na przebieg choroby. Opcje leczenia dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* przed wprowadzeniem inhibitorów PARP były znacznie ograniczone i obejmowały głównie CHT lub leki hormonalne nowej generacji, przy czym wiadomo, że leczenie to nie jest skuteczne w tej grupie pacjentów.

Odpowiedzią na wspomniane niezaspokojone potrzeby zdrowotne jest zatem udostępnienie chorym na mCRPC z mutacjami *BRCA1/2* niraparybu (inhibitor PARP 1 i 2) w skojarzeniu z octanem abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów) w postaci produktu leczniczego Akeega (tabletki o podwójnym działaniu), celem wykorzystania odrębnych i uzupełniających się mechanizmów działania obu cząsteczek. Mutacje *BRCA 1/2* uwrażliwiają nowotwór na inhibitory PARP, odgrywające rolę w naprawie DNA, co prowadzi do apoptozy i śmierci komórki. Z kolei zahamowanie przekazywania receptorów androgenowych również może prowadzić do zmniejszenia ekspresji genów odpowiedzialnych za naprawę DNA i dodatkowo uwrażliwiać komórki raka gruczołu krokowego na inhibicję PARP. Zastosowanie leku Akeega prowadzi do opóźnienia progresji choroby oraz progresji objawów oraz poprawy przeżycia całkowitego u chorych na mCRPC leczonych w I linii. Skojarzenie niraparyb + octan abirateronu ma korzystny profil bezpieczeństwa, zgodny z każdą terapią stosowaną oddzielnie u pacjentów z rakiem prostaty, bez zidentyfikowania nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Jednocześnie jego zastosowanie pozwala na zachowanie jakości życia na niezmiennym poziomie.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że leczenie niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest interwencją bardziej skuteczną i bardziej kosztowną od aktualnie stosowanych w programie lekowym w 1. linii leczenia chorych z mCRPC, z obecnymi mutacjami *BRCA1/2*. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS znajduje się powyżej progu opłacalności technologii lekowych w Polsce (190 tys. zł) dla porównania z AAP i enzalutamidem.

W przeprowadzonej analizie minimalizacji kosztów koszt schematu NIR+AAP w horyzoncie dwuletnim oszacowano na ██████████ zł w wariancie uwzględniającym proponowany RSS ██████████ w porównaniu do kosztu ponoszonego w ramach monoterapii olaparybem.

Produkt leczniczy Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów *HRR*. Zastosowanie leczenia schematem NIR+AAP znacząco wydłuża czas do progresji choroby oraz przeżycie całkowite u pacjentów z mutacją *BRCA1/2*.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoki inkrementalny efekt zdrowotny wnioskowanej interwencji, zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, jak i przedłużenia okresu przeżycia całkowitego.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2*, u których nie jest wskazana chemioterapia

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z potwierdzoną obecnością mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2. Lek Akeega będzie refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Głównym źródłem danych dla modelu farmakoekonomicznego było podwójnie zaślepienie badanie rejestracyjne III fazy z randomizacją *MAGNITUDE*. Jako główne komparatory dla wnioskowanej interwencji zdefiniowano porównywaną *head-to-head* terapię octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, a także monoterapię enzalutamidem i olaparybem. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania schematu NIR+AAP ze schematami AAP i enzalutamidem oraz analizy minimalizacji kosztów (CMA) z terapią olaparybem. Wybór techniki analitycznej dla porównania NIR+AAP vs AAP vs ENZ wynika ze znaczących korzyści stosowania wnioskowanej interwencji, poparte równolegle przeprowadzoną analizą kliniczną. Wykonanie analizy minimalizacji kosztów dla porównania z olaparybem było konieczne, ponieważ ze względu na różnice między populacjami w badaniu rejestracyjnym dla olaparybu *PROfound* i *MANITUDE* nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego metodą analizy sieciowej (*AKL Akeega 2023*).

Analizę CUA przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, przyjmując perspektywę płatnika publicznego uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskontowania wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Natomiast wyniki CMA przedstawiono w dwuletnim horyzoncie czasowym, z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5,0% dla kosztów.

Parametry dotyczące efektywności klinicznej oraz czasu leczenia schematami NIR+AAP oraz AAP wyznaczono na podstawie badania *MAGNITUDE*, w ramach którego były porównywane *head-to-head*. Do krzywych Kaplana-Meier’a z badania dopasowano modele ekonomiczne najczęściej stosowane w analizach ekonomicznych. Parametry kliniczne dla terapii enzalutamidem estymowano na podstawie wyników uzyskanych w porównaniu pośrednim przeprowadzonym w ramach równolegle przeprowadzonej analizy klinicznej dla produktu Akeega (*AKL Akeega 2023*). Czas leczenia w ramieniu enzalutamidu przyjęto jako równoznaczny czasowi przebywania pacjentów w stanie przed progresją choroby potwierdzonej radiologicznie.

W ramach analizy kosztów uwzględniono wszystkie główne kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z przebiegiem terapii mCRPC: koszty testowania diagnostycznego, koszty porównywanych schematów leczenia, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania stanu pacjenta, leczenia

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone po progresji choroby w ramach dalszych linii leczenia (w tym koszty administracji i zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie terapii) oraz opieki końca życia. Wycenę kosztów jednostkowych oparto o najnowsze dostępne publikowane dane NFZ, MZ, a także odnalezione postępowanie przetargowe dotyczące realizacji dostaw leków do świadczeniodawców w 2023 roku.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości były względnie stabilne w porównaniu ze wszystkimi komparatorami (największa zmiana w przypadku zmian ceny produktu leczniczego Akeega oraz stopy dyskontowania efektów zdrowotnych).

W analizie scenariuszowej znaczące zmiany ICUR uzyskano w wariantach dotyczących dawkowania schematu NIR+AAP, czasu leczenia, horyzontu czasowego oraz czasu stosowania dalszych linii leczenia. W większości wariantów w porównaniu z analiza podstawową uzyskane wyniki nie różniły się znacząco od wyników uzyskanych w analizie podstawowej w obu ramionach analizy, zarówno w wariacie z jak i bez uwzględnienia RSS.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów testowano warianty o największym wpływie na wyniki porównania NIR+AAP vs OLA. Największą zmianę (████████ zł) uzyskano w wariacie zakładającym planowane dawkowanie schematu NIR+AAP.

W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1 000 symulacji modelu w dwóch wariantach, w zależności od uwzględniania zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka. Uzyskane w ramach analizy probabilistycznej wyniki wskazują na stabilność wyników w zakresie wyników zdrowotnych oraz kosztów w porównaniu z AAP. Analiza wykazała znaczącą zmienność wyników kosztowych w porównaniu NIR+AAP vs ENZ, co wynika przede wszystkim z oparcia kosztów osiągniętych w ramieniu ENZ na krzywej rPFS oraz zastosowania hazardu względnego celem odtworzenia efektów zdrowotnych osiągniętych w ramieniu enzalutamidu.

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury mającego na celu odnalezienie analiz ekonomicznych nie odnaleziono publikacji dotyczących wnioskowanej interwencji, w związku z czym nie można porównać uzyskanych wyników ze źródłami zewnętrznymi.

12 Wnioski końcowe

Analiza minimalizacji kosztów

Koszt terapii NIR+AAP w horyzoncie dwuletnim oszacowano na [REDACTED] zł w wariancie uwzględniającym proponowany RSS i jest on [REDACTED] od terapii olaparybem stosowanej w ramach programu lekowego B.56.

Analiza kosztów-użyteczności

Zastosowanie produktu leczniczego Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w terapii pacjentów z mCRPC stanowi bardziej skuteczną i bardziej kosztowną strategię w stosunku porównywanych komparatorów.

Wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z placebo+AAP oraz [REDACTED] zł/QALY w porównaniu z enzalutamidem. Uzyskane wartości znajdowały się [REDACTED] obowiązującego na moment składania wniosku proggu opłacalności technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 190 380 zł/QALY.

Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów HRR. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na dodatkowe efekty zdrowotne wynikające z zastosowania schematu NIR+AAP u pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana.

Refundacja schematu NIR+AAP w ramach leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego jest zatem również zgodna z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia – w ich ramach jednym z głównych celów polityki zdrowotnej jest zmniejszenie przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (MZ 27/02/2018).

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

13.2 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach tablic statystycznych. Na potrzeby modelu ekonomicznego zdecydowano się korzystać z danych za 2022 rok (*GUS 2023*). Wykorzystane tablice przedstawiono poniżej.

Tabela 76. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2022 rok.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0005	0,0003	61	0,0175	0,0073
19	0,0006	0,0003	62	0,0192	0,0081
20	0,0007	0,0003	63	0,0210	0,0089
21	0,0008	0,0003	64	0,0229	0,0098
22	0,0009	0,0003	65	0,0250	0,0108
23	0,0009	0,0003	66	0,0271	0,0118
24	0,0010	0,0003	67	0,0292	0,0129
25	0,0010	0,0003	68	0,0314	0,0141
26	0,0011	0,0003	69	0,0336	0,0154
27	0,0011	0,0003	70	0,0359	0,0169
28	0,0012	0,0004	71	0,0384	0,0186
29	0,0013	0,0004	72	0,0410	0,0205
30	0,0014	0,0004	73	0,0439	0,0227
31	0,0015	0,0004	74	0,0472	0,0250
32	0,0016	0,0005	75	0,0508	0,0277
33	0,0017	0,0005	76	0,0548	0,0307
34	0,0019	0,0006	77	0,0593	0,0340
35	0,0020	0,0006	78	0,0644	0,0379
36	0,0021	0,0007	79	0,0701	0,0423
37	0,0023	0,0007	80	0,0766	0,0475
38	0,0024	0,0008	81	0,0840	0,0536
39	0,0025	0,0008	82	0,0924	0,0607
40	0,0027	0,0009	83	0,1020	0,0691
41	0,0029	0,0010	84	0,1126	0,0787
42	0,0031	0,0011	85	0,1242	0,0895
43	0,0034	0,0012	86	0,1365	0,1015
44	0,0037	0,0013	87	0,1495	0,1145

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
45	0,0040	0,0014	88	0,1627	0,1283
46	0,0044	0,0016	89	0,1763	0,1429
47	0,0049	0,0018	90	0,1903	0,1583
48	0,0054	0,0019	91	0,2045	0,1744
49	0,0059	0,0021	92	0,2191	0,1913
50	0,0065	0,0024	93	0,2342	0,2089
51	0,0071	0,0026	94	0,2495	0,2272
52	0,0078	0,0029	95	0,2652	0,2460
53	0,0086	0,0032	96	0,2810	0,2651
54	0,0094	0,0036	97	0,2969	0,2843
55	0,0103	0,0039	98	0,3128	0,3036
56	0,0113	0,0043	99	0,3286	0,3226
57	0,0123	0,0048	100	0,3442	0,3413
58	0,0134	0,0053			
59	0,0147	0,0059			
60	0,0160	0,0065			

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

13.3 Dane z postępowań przetargowych wykorzystanych w oszacowaniach kosztów

Tabela 77. Zestawienie danych przetargowych (platformazakupowa.pl).

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto
enzalutamid	Z/108/PN/23 Dostawy leków różnych oraz leków stosowanych w programach terapeutycznych i chemioterapii- Z/108/PN/23	https://platformazakupowa.pl/transakcja/867791	19.01.2024	Astellas	120	opak 112 tab. x 40 mg	1 024 685 zł
enzalutamid	157/PN/ZP/D/2023 157/PN/ZP/D/2023- Dostawy produktów leczniczych z programów lekowych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/866514	16.01.2024	Astellas	60	opak 112 tab x 40 mg	512 342 zł
enzalutamid	WSZSL/FZ-84/23 WSZSL/FZ-84/23 DOSTAWY PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH W RAMACH PROGRAMÓW LECZNIWYCH ORAZ CHEMIOTERAPII	https://platformazakupowa.pl/transakcja/855382	13.12.2023	Astellas	300	opak 112 tab x 40 mg	2 561 712 zł
olaparyb	Z/121/PN/23 Dostawy leków oraz wyrobów medycznych- Z/121/PN/23	https://platformazakupowa.pl/transakcja/869190	24.01.2024	Astra	64	opak 56 tab x 150 mg	530 996 zł
olaparyb	Szp-241/ZP-097/2023 DOSTAWA LEKÓW STOSOWANYCH W PROGRAMACH LEKOWYCH-POSTĘPOWANIE UZUPEŁNIĄCE	https://platformazakupowa.pl/transakcja/854553	08.12.2023	Astra	100	opak 56 tab x 100 mg + opak 56 tab x 150 mg	829 682 zł
olaparyb	WSZ-EP-27/2023 Dostawa leków stosowanych w ramach programów lekowych, chemioterapii, świadczeniach zdrowotnych kontraktowanych odrębnie i leków wspomagających dla potrzeb WSZ w Koninie	https://platformazakupowa.pl/transakcja/814504	17.10.2023	Astra	2 800	tab 150 mg	414 863 zł
kabazytaksel	ZOZ.V.010/DZP/94/23 Dostawa leków w ramach programów lekowych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/868486	01.02.2024	Salus	40+30	fiol. 45 mg + fiol. 50 mg	188 482 zł

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Substancja czynna	Postępowanie	Link do przetargu	Data składania ofert	Podmiot ofer.	liczba jednostek	jednostka	wartość brutto
kabazytaksel	LAS-135-PN/70-2023.AN dostawy produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii, postępowanie: LAS-135-PN/70-2023.AN	https://platformazakupowa.pl/transakcja/850036	18.12.2023	Ascelap	80	10 mg	40 450 zł
kabazytaksel	75/2023 Przedmiotem zamówienia jest sukcesywna dostawa leków onkologicznych, leków w leczeniu SM, płynów infuzyjnych, antybiotyków, albumin, desfluranu, sevofluranu, środków kontrastowych, heparyn drobnocząsteczkowych, oraz leków różnych dla Szpitala Wojewódzkiego im. Św. Łukasza SP ZOZ w Tarnowie.	https://platformazakupowa.pl/transakcja/835299	27.11.2023	Farmacol	20	fiol. 60 mg	65 780 zł
abirateron	ZOZ.V.010/DZP/94/23 Dostawa leków w ramach programów lekowych	https://platformazakupowa.pl/transakcja/868486	01.02.2024	Farmacol	80	opak 60 tab a 500 mg	30 614 zł
abirateron	Z/108/PN/23 Dostawy leków różnych oraz leków stosowanych w programach terapeutycznych i chemioterapii-Z/108/PN/23	https://platformazakupowa.pl/transakcja/867791	19.01.2024	Farmacol	24	opak 60 tab a 500 mg	9 305 zł
abirateron	D10.251.95.G.2023 D10.251.95.G.2023 DOSTAWA PRODUKTÓW LECZNICZYCH Z PROGRAMÓW LEKOWYCH, RÓŻNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH ORAZ PŁYNÓW INFUZYJNYCH	https://platformazakupowa.pl/transakcja/867571	30.01.2024	Farmacol	120	opak 60 tab a 500 mg	45 911 zł

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

13.4 Kwestionariusz walidacji wewnętrznej modelu

Tabela 78. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.

Przeprowadzony test	Modyfikowana zmienna modelu	Oczekiwany wynik	Potwierdzenie/brak potwierdzenia otrzymanego wyniku
Parametry związane z kosztami leków			
Cena opakowania Akeega = x2	Arkusz „Summary”, komórka B7	wzrost kosztów lekowych w ramieniu NIR+AAP, wzrost ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania Akeega = 0zł	Arkusz „Summary”, komórka B7	obniżenie kosztów lekowych w ramieniu NIR+AAP, spadek ICER	Potwierdzenie
Cena opakowania olaparybu = 0zł	Arkusz „Summary”, komórka B31	wzrost różnicy kosztów w CMA, spadek kosztów dalszych linii leczenia w analizie CUA, wzrost ICUR	Potwierdzenie
Cena jednostkowa enzalutamidu = 0zł	Arkusz „Summary”, komórka B23	spadek kosztów lekowych w ramieniu enzalutamidu, wzrost ICUR	Potwierdzenie
Cena jednostkowa abirateronu = 0zł	Arkusz „Summary”, komórka B15	spadek kosztów lekowych w ramieniu AAP, wzrost ICUR	Potwierdzenie
Parametry związane z horyzontem analizy			
Skrócenie horyzontu analizy (do 10 lat)	Arkusz „Settings”, komórka K16	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	Potwierdzenie
Skrócenie horyzontu analizy (do 20 lat)	Arkusz „Settings”, komórka K16	obniżka wszystkich kosztów; koszty kwalifikacji bez zmian, wzrost ICER	Potwierdzenie
Parametry związane z innymi kosztami			
Koszt podania leków w chemioterapii = 0	Arkusz „Parameters”, komórka J195	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt podania leków w chemioterapii = x2	Arkusz „Parameters”, komórka J195	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt hospitalizacji związany z podaniem leków w programie = 0	Arkusz „Parameters”, komórka J196	obniżenie kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie
Koszt hospitalizacji związany z podaniem leków w programie = x2	Arkusz „Parameters”, komórka J196	wzrost kosztów podania leków, koszty lekowe bez zmian	Potwierdzenie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Akeega.	21
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Akeega.	22
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA).	23
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Akeega w leczeniu mCRPC – Pubmed.	24
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Akeega w leczeniu mCRPC – Cochrane Library.	24
Tabela 6. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych analiz ekonomicznych.	27
Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym.	34
Tabela 8. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie rPFS w ramionach niraparyb + AAP i PBO + AAP, dopasowanie wspólne.	39
Tabela 9. Wartości HR(rPFS) które można wykorzystać do modelowania czasu rPFS.	42
Tabela 10. Mediana oraz średni czas przebywania w stanie rPFS.	43
Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie OS w ramionach niraparyb + AAP i AAP, dopasowanie wspólne.	49
Tabela 12. Wartości HR(OS), które można wykorzystać do modelowania czasu przeżycia całkowitego.	50
Tabela 13. Mediana i średni czas przebywania pacjentów w stanie OS.	52
Tabela 14. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie TTTD w ramionach niraparyb + AAP i PBO + AAP.	56
Tabela 15. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie TTTD w ramionach niraparyb + AAP i PBO + AAP, dopasowanie wspólne.	58
Tabela 16. Mediana i średni czas leczenia pacjentów, analiza podstawowa.	59
Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku gruczołu krokowego.	61
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie <i>Pubmed</i>	61
Tabela 19. Użyteczności oszacowane w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	63
Tabela 20. Użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania <i>MAGNITUDE</i>	68
Tabela 21. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs.	69
Tabela 22. Obniżenie wartości użyteczności związane z wystąpieniem AEs w przeliczeniu na cykl modelu.	70
Tabela 23. Wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.	70
Tabela 24. Koszty jednostkowe opakowań leku Akeega.	72
Tabela 25. Oszacowane koszty jednostkowe substancji czynnych uwzględnionych w analizie.	73
Tabela 26. Średnie tygodniowe zużycie substancji czynnych.	74
Tabela 27. Dawkowanie leków w terapii ADT.	75
Tabela 28. Udziały leków stosowanych w terapii deprywacji androgenów.	75
Tabela 29. Koszty lekowe ponoszone w trakcie pierwszej linii leczenia mCRPC.	76
Tabela 30. Koszty świadczeń związanych z podaniem substancji czynnych w ramach leczenia mCRPC.	77

Tabela 31. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego oraz podczas chemioterapii.	79
Tabela 32. Schematy dawkowania terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia mCRPC.	79
Tabela 33. Odsetki pacjentów, u których stosowane są poszczególne schematy w ramach dalszego leczenia.	80
Tabela 34. Czas leczenia w dalszych liniach leczenia.	81
Tabela 35. Koszty dalszych linii leczenia mCRPC.	81
Tabela 36. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl dla 2022 r.).....	81
Tabela 37. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 57/2023/DSOZ).	82
Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	83
Tabela 39. Porównanie efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym i literaturze.	85
Tabela 40. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	87
Tabela 41. Parametry modelu testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości.	90
Tabela 42. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.	91
Tabela 43. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	93
Tabela 44. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa.	94
Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – wariant z uwzględnieniem RSS.	95
Tabela 46. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – wariant bez uwzględnienia RSS.	96
Tabela 47. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności.	97
Tabela 48. Efekty zdrowotne osiągnięte w analizie kosztów-użyteczności.	99
Tabela 49. Wyniki inkrementalne CUA – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.	100
Tabela 50. Wyniki inkrementalne CUA – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.	100
Tabela 51. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Akeega.....	101
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.	102
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.	103
Tabela 54. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty minimalne.	105
Tabela 55. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty maksymalne.	106
Tabela 56. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs AAP) – z uwzględnieniem RSS.	108
Tabela 57. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty minimalne.	110
Tabela 58. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP) – warianty maksymalne.	111
Tabela 59. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs AAP) – bez uwzględnienia RSS.....	113
Tabela 60. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty minimalne.	115
Tabela 61. Wyniki analizy kierunkowej z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty maksymalne.	116
Tabela 62. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs ENZ) – z uwzględnieniem RSS.....	118
Tabela 63. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty minimalne.....	120
Tabela 64. Wyniki analizy kierunkowej, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ) – warianty maksymalne.	121

Tabela 65. Wyniki analizy scenariuszowej (NIR+AAP vs ENZ) – bez uwzględnienia RSS.....	123
Tabela 66. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP).	126
Tabela 67. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (NIR+AAP vs AAP).	127
Tabela 68. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (NIR+AAP vs AAP).	128
Tabela 69. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (NIR+AAP vs AAP).	128
Tabela 70. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ).	129
Tabela 71. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant z RSS (NIR+AAP vs ENZ).	130
Tabela 72. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant nieuwzględniający RSS (NIR+AAP vs ENZ).	131
Tabela 73. Statystyki rozkładów empirycznych inkrementalnych wyników analizy, wariant bez RSS (NIR+AAP vs ENZ).	131
Tabela 74. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu mCRPC przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant z RSS).	134
Tabela 75. Prawdopodobieństwo opłacalności schematów stosowanych w leczeniu mCRPC przy progu opłacalności równym 190 380 zł (wariant bez RSS).	135
Tabela 76. Roczne ryzyko zgonu (stratyfikacja ze względu na wiek oraz płeć), 2022 rok.	143
Tabela 77. Zestawienie danych przetargowych (<i>platformazakupowa.pl</i>).	145
Tabela 78. Walidacja wewnętrzna modelu - testowanie scenariuszy.	147

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Akeega.	26
Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego produktu Akeega.	33
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji choroby (w ocenie radiograficznej) dla ramion niraparyb + AAP oraz PBO + AAP (<i>MAGNITUDE</i>).	35
Wykres 4. Wykres log-log dla rPFS, populacja BRCA1/2 (<i>MAGNITUDE</i>).	36
Wykres 5. Wykres Schoenfelda dla rPFS z badania <i>MAGNITUDE</i> , populacja BRCA1/2 ($p = 0,085$).	37
Wykres 6. Wykres hazardu skumulowanego dla rPFS z badania <i>MAGNITUDE</i> , populacja BRCA1/2.	37
Wykres 7. Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion NIR+AAP i AAP (rPFS).	38
Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia niraparyb + AAP (rPFS).	40
Wykres 9. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia PBO + AAP (rPFS).	40
Wykres 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie rPFS w ramionach niraparyb + AAP i AAP.	41
Wykres 11. Krzywe czasu rPFS przyjęte w modelu (wariant podstawowy).	43
Wykres 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego dla ramion NIR+AAP oraz AAP (<i>MAGNITUDE</i>).	44
Wykres 13. Wykres hazardu skumulowanego dla OS, populacja z obecną mutacją BRCA1/2.	45
Wykres 14. Wykres log-log dla OS, populacja z obecną mutacją BRCA1/2.	45
Wykres 15. Statystyczny test Schoenfelda dla OS, populacja BRCA1/2.	46
Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia niraparyb + AAP (OS).	47
Wykres 17. Dopasowanie modeli parametrycznych dla ramienia AAP (OS).	47
Wykres 18. Ocena dopasowania modeli parametrycznych oraz mediana i średni czas przebywania w stanie OS w ramionach niraparyb + AAP i AAP.	48
Wykres 19. Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych dla ramion niraparyb + AAP i AAP (OS).	49
Wykres 20. Krzywe OS przyjęte w wariacie podstawowym.	51
Wykres 21. Wykresy Kaplana-Meiera dla czasu leczenia (<i>MAGNITUDE</i>).	52
Wykres 22. Wykres hazardu skumulowanego dla TTTD (<i>MAGNITUDE</i>).	53
Wykres 23. Wykres log-log dla TTD (<i>MAGNITUDE</i>).	54
Wykres 24. Wykres Schoenfelda dla TTTD (<i>MAGNITUDE</i>).	54
Wykres 25. TTTD dla pacjentów w ramieniu niraparyb + AAP.	55
Wykres 26. TTTD dla pacjentów w ramieniu AAP.	56
Wykres 27. Wspólne dopasowanie modeli parametrycznych do TTTD (<i>MAGNITUDE</i>).	57
Wykres 28. Krzywe czasu leczenia przyjęte w wariacie podstawowym.	59

Wykres 29. Diagram opisujący proces wyszukiwania użyteczności wyróżnionych w modelu w stanach związanych z mCRPC.	62
Wykres 30. Porównanie kosztów całkowitych – analiza CUA, z uwzględnieniem RSS.	98
Wykres 31. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant z RSS.	102
Wykres 32. Wyniki analizy wrażliwości, analiza minimalizacji kosztów – wariant bez RSS.	103
Wykres 33. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP).	107
Wykres 34. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs AAP).	109
Wykres 35. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP).	112
Wykres 36. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs AAP).	114
Wykres 37. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ).	117
Wykres 38. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS (NIR+AAP vs ENZ).	119
Wykres 39. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach jednokierunkowej analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ).	122
Wykres 40. Wykres tornado – wartości wskaźnika ICUR w wariantach analizy wrażliwości, bez uwzględnienia RSS (NIR+AAP vs ENZ).	124
Wykres 41. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (NIR+AAP vs AAP).	127
Wykres 42. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (NIR+AAP vs AAP).	129
Wykres 43. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant z RSS (NIR+AAP vs ENZ).	130
Wykres 44. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności, wariant bez RSS (NIR+AAP vs ENZ).	132
Wykres 45. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant z RSS.	133
Wykres 46. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, z uwzględnieniem RSS.	133
Wykres 47. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant bez RSS.	134
Wykres 48. Krzywe akceptowalności kosztów – efektywności – zbiorczo, bez RSS.	135

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza ekonomiczna HTA Consulting 2018.
- AKL Akeega 2023** Kaczor MP i wsp. Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest wskazana. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2023.
- 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/>
- APCC 2023** Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, Mottet N, Shore N, Small E, Smith M, Swe-eney C, Tombal B, Antonarakis ES, Aparicio AM, Armstrong AJ, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Briganti A, Bristow RG, Bulbul M, Caffo O, Castellano D, Castro E, Cheng HH, Chi KN, Chowdhury S, Clarke CS, Clarke N, Daugaard G, De Santis M, Duran I, Eeles R, Efstathiou E, Efstathiou J, Ngozi Ekeke O, Evans CP, Fanti S, Feng FY, Fonteyne V, Fossati N, Frydenberg M, George D, Gleave M, Gravis G, Halabi S, Heinrich D, Herrmann K, Higano C, Hofman MS, Horvath LG, Hussain M, Jereczek-Fossa BA, Jones R, Kanesvaran R, Kellokumpu-Lehtinen PL, Khauli RB, Klotz L, Kramer G, Leibowitz R, Logothetis CJ, Mahal BA, Maluf F, Mateo J, Matheson D, Mehra N, Merseburger A, Morgans AK, Morris MJ, Mrabti H, Mukherji D, Murphy DG, Murthy V, Nguyen PL, Oh WK, Ost P, O'Sullivan JM, Padhani AR, Pezaro C, Poon DMC, Pritchard CC, Rabah DM, Rathkopf D, Reiter RE, Rubin MA, Ryan CJ, Saad F, Pablo Sade J, Sartor OA, Scher HI, Sharifi N, Skoneczna I, Soule H, Spratt DE, Srinivas S, Sternberg CN, Steuber T, Suzuki H, Sydes MR, Taplin ME, Tilki D, Türkeri L, Turco F, Uemura H, Uemura H, Ürün Y, Vale CL, van Oort I, Vapiwala N, Walz J, Yamoah K, Ye D, Yu EY, Zapatero A, Zilli T, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol.* 2023;83(3):267-293.
- APD Akeega 2023** Kaczor MP i wsp. Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest wskazana. Analiza problemu decyzyjnego. Aestimo s.c. Kraków, 2023.
- Armstrong 2020** Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, Parli T, Rosbrook B, van Os S, Beer TM. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol.* 2020 Sep;78(3):347-357. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.061. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32527692.
- Bahl 2015** Bahl A, Masson S, Malik Z, Birtle AJ, Sundar S, Jones RJ, James ND, Mason MD, Kumar S, Bottomley D, Lydon A, Chowdhury S, Wylie J, De Bono JS. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int* 2015; 116(6):880-887
- Barqawi 2019** Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ.* 2019 Nov;22(11):1202-1209. doi: 10.1080/13696998.2019.1661581. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31452414.
- Body 2019** Body JJ, von Moos R, Rider A, Hallworth P, Bhowmik D, Gatta F, Hechmati G, Qian Y. A real-world study assessing the use of bone-targeted agents and their impact on bone metastases in patients with prostate cancer treated in clinical practice in Europe. *J Bone Oncol.*

- 2018 Dec 18;14:100212. doi: 10.1016/j.jbo.2018.100212. PMID: 30627511; PMCID: PMC6319023.
- CADTH 2024** Niraparib and Abiraterone Acetate (Akeega) With prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious BRCA mutated (germline and/or somatic) mCRPC, who are asymptomatic/mildly symptomatic, and in whom chemotherapy is not clinically indicated
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.cadth.ca/niraparib-abiraterone-acetate>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2024 r.
- CCAFU 2022** Ploussard G, Roubaud G, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, Dariane C, Fiard G, Fromont G, Gauthé M, Renard-Penna R, Rozet F, Ruffion A, Sargos P, Mathieu R, Rouprêt M; Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. Prog Urol. 2022 Nov;32(15):1373-1419.
- Chi 2022** Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Gomes A, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, del Corral A, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S. Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2022.
- ChPL Akeega** Charakterystyka Produktu Leczniczego Akeega
Dostępne online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akeega-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.04.2024 r.
- ChPL Lynparza 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza z dnia 04.05.2023 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
Data ostatniego dostępu: 05.04.2024 r.
- ChPL Zytiga** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
Data ostatniego dostępu: 05.04.2024 r.
- Clarke 2022** Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Mototsugu Oya M, Shore N, Loredó E, Procopio G, de Menezes J, Giroto G, Arslan C, Mehra N, Parnis F, Brown E, Schlürmann E, Joung JY, Sugimoto M, Virizuela JA, Emmenegger U, Navratil J, Buchschacher GL, Poehlein C, Harrington EA, Desai C, Kang J, Saad F. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid 2022; 1 (9)
- Dearden 2018** Dearden L, Shalet N, Artenie C, Mills A, Jackson C, Grant L, Gater A. Fatigue, treatment satisfaction and health-related quality of life among patients receiving novel drugs suppressing androgen signalling for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2019 Jan;28(1):e12949. doi: 10.1111/ecc.12949. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30408244.
- DGL 01/03/2024** Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2023 r.

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>

Data ostatniego dostępu: 5.04.2024 r.

DGL 26/03/2024

Komunikat DGL z dnia 26.03.2024 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2024 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 10/2024/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8576.html>

Data ostatniego dostępu: 08.04.2024 r.

Diels 2015

Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Qual Life Res.* 2015 Mar;24(3):591-8. doi: 10.1007/s11136-014-0794-5. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25326871; PMCID: PMC4349944.

DSOZ 90/2023

Zarządzenie nr 90/2023/DSOZ z dnia 15.06.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-902023dsoz,7665.html>

EAU 2023

Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillessen S, J. Grummet, Henry AM, van der Kwast TH, van Leenders GJLH, Mason MD, O'Hanlon S, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D, Wiegel T, Guidelines Associates: Van den Broeck T, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse PPM. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

Dostępne online pod adresem: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>

Data ostatniego dostępu: 22.05.2023 r.

ESMO 2020

Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Sep;31(9):1119-1134.

George 2020

George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, Jiao X, Tangirala K, Sternberg CN, Higano CS. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Aug;18(4):284-294. doi: 10.1016/j.clgc.2019.12.019. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32057714.

Ghtnekar 2014

Ghtnekar O, Nørgaard K, Skaltso K. Results and implications of using a new eq-5d value set for cost-utility analyses in sweden. An application using enzalutamide (xtandi®) verse best supportive care for treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC). *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A648. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2350. Epub 2014 Oct 26. PMID: 27202332.

GUS 2023

Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>

Data ostatniego dostępu: 08.04.2024 r.

- Heidreich 2016** Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, Holmstrom S, Baron B, Wang F, Lin P, Shore ND. Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):534-542. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.027. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27497762.
- Hill 2019** Hill J, Paulden M, McCabe C, North SA, Venner P, Usmani N. Cost-effectiveness analysis of metformin with enzalutamide in the metastatic castrate-resistant prostate cancer setting. *Can J Urol.* 2019 Dec;26(6):10045-10053. PMID: 31860422.
- IQWiG 2024** [A23-107] Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-107.html>
Data ostatniego dostępu: 08.04.2024 r.
- Ivanescu 2014** Ivanescu C, Longworth L, Skaltsa K, Holmstrom S. Mapping Fact-P To EQ-5D In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC): Performance Of A Previously Developed Algorithm When Applied On A Sample With A Different Disease Stage. *Value Health.* 2014 Nov;17(7):A567. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1890. Epub 2014 Oct 26. PMID: 27201884.
- Kuppen 2019** Kuppen MCP, Westgeest HM, van den Eertwegh AJM, Coenen JLLM, van Moorselaar RJA, van den Berg P, Geenen MM, Mehra N, Hendriks MP, Lampe MI, van de Luijngaarden ACM, Peters FPJ, Roeleveld TA, Smilde TJ, de Wit R, van Oort IM, Gerritsen WR, Uyl-de Groot CA. Health-related Quality of Life and Pain in a Real-world Castration-resistant Prostate Cancer Population: Results From the PRO-CAPRI Study in the Netherlands. *Clin Genitourin Cancer.* 2020 Jun;18(3):e233-e253. doi: 10.1016/j.clgc.2019.11.015. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31883940.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/03/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Data ostatnie dostępu: 05.04.2024 r.
- MZ 20/02/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
- MZ 24/10/2023** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NFZ 10/2024/DGL** Zarządzenie nr 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zar-zadzenie-nr-102024dgl,7750.html>
Data ostatnie dostępu: 05.04.2024 r.
- NFZ 17/2022/DGL** Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zar-zadzenie-nr-172022dgl,7488.html>

Data ostatnie dostępu: 05.04.2024 r.

- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30.03.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-572023dsoz,7643.html>
Data ostatnie dostępu: 05.04.2024 r.
- NFZ 7/2024/DGL** Zarządzenie nr 7/2024/DGL z dnia 24.01.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-72024dgl,7748.html>
Data ostatnie dostępu: 05.04.2024 r.
- NICE 2012** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. 2012.
- NICE TA259** National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen (Technology appraisal guidance - TA259)
- NICE TA377** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated TA377. 2016 January 27.
- NICE TA391** National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel (Technology appraisal guidance - TA391).
- Payne 2021** Payne H, Robinson A, Rappe B, Hilman S, De Giorgi U, Joniau S, Bordonaro R, Mallick S, Dourthe LM, Flores MM, Gumà J, Baron B, Duran A, Pranzo A, Serikoff A, Mott D, Herdman M, Pavesi M, De Santis M. A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer*. 2022 Mar 1;150(5):837-846. doi: 10.1002/ijc.33845. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34648657; PMCID: PMC9298797.
- Ryan 2015** Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25601341.
- Saad 2017** Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loriot Y, Abhyankar S, Beer TM, Tombal B, Holmstrom S. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(1):110-116
- Saad 2023** Saad F, de Bono J, Barthélémy P, Dorff T, Mehra N, Scagliotti G, Stirling A, Machiels JP, Renard V, Maruzzo M, Higano CS, Gurney H, Healy C, Bhattacharyya H, Arondekar B, Niyazov A, Fizazi K. Patient-reported Outcomes in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Harboring DNA Damage Response Alterations Treated with Talazoparib: Results

from TALAPRO-1. *Eur Urol.* 2023 Apr;83(4):352-360. doi: 10.1016/j.eururo.2022.05.030. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35750582.

Tagawa 2020

Tagawa ST, Ramaswamy K, Huang A, Mardekian J, Schultz NM, Wang L, Sandin R, Lechpammer S, George DJ. Survival outcomes in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2021 Dec;24(4):1032-1040. doi: 10.1038/s41391-021-00318-3. Epub 2021 Feb 21. Erratum in: *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Jan 17;: Erratum in: *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Apr;25(4):804. PMID: 33612825; PMCID: PMC8616757.

**UR
5/04/2024**

NFZ Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.

Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>

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.

Xu 2022

Xu C, Cai J, Zhuang J, Zheng B, Chen L, Sun H, Zheng G, Wei X, Liu M. Cost-effectiveness of olaparib, a PARP inhibitor, for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in China and United States. *Ann Transl Med.* 2022 Aug;10(15):830. doi: 10.21037/atm-22-3637. PMID: 36034977; PMCID: PMC9403933.

Zeng 2022

Zeng X, Liu Q, Tan C, Wan X, Wang Y, Ma X. Alpha emitter radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A cost-utility analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 21;13:1003483. doi: 10.3389/fphar.2022.1003483. PMID: 36339555; PMCID: PMC9633991.

Zhong 2013

Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, Gong C, Malmstrom R, Wilson L. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2013 May 22;8(5):e64275. doi: 10.1371/journal.pone.0064275. PMID: 23717582; PMCID: PMC3661482.