AESTIMO

Analiza wpływu na budżet płatnika

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

Wersja 1.2
Kraków 2024

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]

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.

Spis treści

Wykaz skrótów 5
Streszczenie 7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA 12
1 Cel analizy 13
2 Metodyka 13
2.1 Porównywane scenariusze 15
2.2 Perspektywa analizy 15
2.3 Horyzont czasowy 16
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Akeega oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją 16
4 Populacja docelowa 19
4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej 20
4.1.1 Pacjenci bez wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji 21
4.1.2 Pacjenci wcześniej leczeni hormonoterapią nowej generacji 28
4.2 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wydatków budżetowych 35
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana 36
4.4 Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana 37
5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów 37
5.1.1 Scenariusz istniejący 37
5.1.2 Scenariusz nowy 39
6 Analiza kosztów 41
7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy) 43
8 Założenia wariantów analizy wrażliwości 44
9 Wyniki analizy wpływu na budżet 45
9.1 Wariant podstawowy 45
9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka 45
9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 47
9.1.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega we wnioskowanym programie lekowym 49
9.2 Wariant minimalny 50

9.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka 50
9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 52
9.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega we wnioskowanym programie lekowym 54
9.3 Wariant maksymalny 55
9.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka 55
9.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 57
9.3.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega we wnioskowanym programie lekowym 59
9.4 Analiza wrażliwości 59
9.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka 59
9.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka 61
10 Aspekty etyczne i społeczne 63
11 Dyskusja i ograniczenia 64
12 Wnioski końcowe 66
13 Załączniki 69
13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu 69
Spis Tabel 70
Spis Wykresów 72
Piśmiennictwo 73

Wykaz skrótów

AA	Octan abirateronu
ADT	Terapia deprywacji androgenów (z ang. *Androgen Deprivation Therapy*)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. *Budget Impact Analysis*)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. *Castration-Resistant Prostate Cancer*)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ENZ	Enzalutamid
HTA	*Health Technology Assessment*
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mCRPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. *Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (z ang. *Metastasis-Free Survival*)
mHSPC	Przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*)
MPZ	Mapa potrzeb zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGH	Hormonoterapia nowej generacji (z ang. *new-generation hormonotherapy*)
NIR+AAP	Niraparyb w połaczeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
nmCRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów odległych (z ang. *Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*)
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy
PBO	Placebo
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (świadczeniobiorcy)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. *Prostate-Specific Antigen*)

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

PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RGK	Rak gruczołu krokowego
rPFS	Przeżycie wolne od progresji potwierdzonej radiologicznie (z ang. *radiological Progression-Free Survival*)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. *Risk Sharing Scheme*)

Streszczenie

Cel

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) 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.

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 produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)".

Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu Akeega we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach złożonego horyzontu czasowego,
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji produktu leczniczego Akeega w leczeniu pierwszej linii mCRPC z obecnością mutacji w genach BRCA1/2) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego),
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej,
- prognozę wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącego kwotę refundacji produktu Akeega we wnioskowanym wskazaniu.

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

- scenariusz istniejący, w którym produkt Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) nie jest refundowany w leczeniu systemowym dorosłych pacjentów chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2. W scenariuszu istniejącym stosowane są aktualnie refundowane terapie w ramach polskiego systemu zdrowia: octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid i olaparyb

finansowane w ramach katalogu chemioterapii oraz programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" (*MZ 18/03/2024*),

- scenariusz nowy, w który zakłada się, że Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu lecznicze Akeega spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastępowania technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (AAP, enzalutamid, olaparyb) przez terapię skojarzoną niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu z prednizonem lub prednizolonem.

W analizie przyjęto horyzont czasowy obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej interwencji (2 lata). Zakładając, że produkt Akeega zostanie objęty refundacją we wskazaniu leczenia mCRPC pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana od 1 stycznia 2025 roku, horyzont analizy obejmuje przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r. Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się danymi z bazy Krajowego Rejestru Nowotworów i Map Potrzeb Zdrowotnych.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając zarówno koszty ponoszone w okresie pierwszej linii leczenia mCRPC (nabycie i podanie leków, diagnostyka i monitorowanie leczenia w programie lekowym oraz w katalogu chemioterapii jak i koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych) oraz dalsze koszty ponoszone po progresji choroby (dalsze linie leczenia systemowego i koszty opieki końca życia).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Akeega obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym obliczenia kosztów przeprowadzono równolegle w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS dla produktu Akeega we wnioskowanym wskazaniu.

Obliczenia przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o czynniki, które mają największy wpływ na stosowanie technologii (liczba pacjentów włączanych na terapię z powodu mCRPC, udziały stosowania terapii w ramach leczenia systemowego). Przeprowadzono ponadto analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

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

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) oraz treścią Rozporządzenia 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*). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Wariant podstawowy

Liczebność populacji docelowej (maksymalny potencjał rynkowy leku Akeega w rozważanym wskazaniu) wynosi [redacted] osób w pierwszym i [redacted] osób w drugim roku po zakładanym objęciu refundacją wnioskowanej technologii.

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Akeega wynosi kolejno [redacted] (Rok 1) i [redacted] (Rok 2) w wariancie podstawowym.

Warianty minimalny i maksymalny

W wariancie minimalnym w pierwszych dwóch latach horyzontu czasowego liczebność populacji otrzymującej leczenie schematem NIR+AAP wynosi kolejno [redacted] i [redacted] pacjentów. Z kolei w wariancie maksymalnym w liczebność populacji leczonej schematem NIR+AAP w Roku 1 wynosi [redacted] chorych, natomiast w Roku 2 – [redacted] pacjentów.

Wpływ na budżet (z uwzględnieniem RSS dla Akeega)

Wariant podstawowy

W wariancie podstawowym analizy, z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Akeega we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację mCRPC, z obecnymi mutacjami BRCA1/2 w ramach programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego o [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu finansowania wnioskowanej technologii (01.2025-12.2026).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym, wynosi [redacted] **zł** (Rok 1) oraz [redacted] **zł** (Rok 2).

Prognozowana w wariancie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Akeega 50/500 i Akeega 100/500 w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu wyniesie odpowiednio [redacted] i [redacted] w pierwszym oraz [redacted] i [redacted] w drugim roku.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariancie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] zł oraz [redacted] zł, a w wariancie maksymalnym – [redacted] zł i [redacted] zł w pierwszych dwóch latach po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Akeega w schemacie NIR+AAP.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja scenariusza nowego wiąże się z umiarkowanym [redacted] wydatków płatnika, wynoszącym od [redacted] zł do [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji leku Akeega.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Akeega wynosiły od [redacted] zł do

[redacted] zł łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

Wpływ na budżet (bez uwzględnienia RSS dla Akeega)

Wariant podstawowy

W wariancie podstawowym analizy, bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, prognozowane wydatki płatnika publicznego [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] zł oraz [redacted] zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2025-12.2025).

Składowa kosztu stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym, wynosi [redacted] zł (Rok 1) oraz [redacted] zł (Rok 2).

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (*MZ 24/10/2023*), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Akeega.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariancie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [redacted] zł oraz [redacted] zł, a w wariancie maksymalnym – [redacted] zł oraz [redacted] zł w pierwszych dwóch latach po wydaniu pozytywnej decyzji o refundacji leku Akeega w ramach leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC.

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność wyników podstawowych. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości realizacja scenariusza nowego wiąże się [redacted], wynoszącym od [redacted] zł do [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji leku Akeega.

Prognozowane wydatki NFZ na refundację produktu Akeega wynosiły od [redacted] zł do [redacted] zł łącznie w horyzoncie dwóch pierwszych lat refundacji.

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* (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 wspominane 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 produkt 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 przekaźnictwa 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 niezmienionym poziomie.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Akeega we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, wydatki płatnika publicznego [redacted] w stosunku do stanu istniejącego, łącznie o [redacted] zł (w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS), w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej (styczeń 2025 – grudzień 2026). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega we wnioskowanej populacji wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Akeega we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy też zmiany zasad diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją produktu Akeega w programie leczenia raka gruczołu krokowego pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach pierwszej linii leczenia pacjentów z mCRPC, u których potwierdzono obecność mutacji genów BRCA1/2. Również biorąc pod uwagę wyższą skuteczność niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu nad enzalutamidem i octanem abirateronu, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość.

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA

1 Cel analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (łącznie określanych skrótem NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana.

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 56 szt. (kod GTIN: 05413868122442),
- Akeega (niraparyb + octan abirateronu), 100 mg/500 mg (100 mg niraparyb/500 mg octan abirateronu) tabletki powlekane 56 szt. (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 Metodyka

Populację docelową analizy stanowią chorzy z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego spełniający następujące kryteria:

[redacted]

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

[redacted]

Szczegółowy zapis programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego *APD Akeega 2023*.

Wykonana analiza obejmuje następujące etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu, w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowej (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE Akeega 2024*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącego kwotę refundacji produktu Akeega.

W toku przygotowywania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności poszukiwano danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, natomiast w przypadku ich braku wykorzystano dane pochodzące z odnalezionych w wyniku przeglądu literaturowego opracowań światowych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny i maksymalny, oparto o alternatywne udziały stosowania terapii w leczeniu mCRPC. W ramach walidacji modelu przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której zmieniano wartości istotnych parametrów modelu i generowano wyniki przy nowych ustawieniach.

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel. W załączonym arkuszu obliczeniowym wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie, dla zachowania przejrzystości prezentacji wyników i założeń, przedstawiono wartości zaokrąglone.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Akeega (niraparyb + AA) nie jest obecnie refundowany systemowo ze środków publicznych. Aktualnie w rozważanym wskazaniu chorzy mogą otrzymywać w ramach programu lekowego leczenie enzalutamidem i olaparybem oraz z katalogu chemioterapii terapię skojarzoną octanem abirateronu z prednizonem/prednizolonem (*MZ 18/03/2024*).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. W scenariuszu nowym, wnioskowana interwencja zastąpi częściowo lub w całości technologie opcjonalne stosowane w rozważanej populacji docelowej.

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (w zakresie programu lekowego i chemioterapii), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP), uznając

tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

2.3 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ objęcia refundacją leku Akeega na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji schematu NIR+AAP we wnioskowanym wskazaniu, tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku Akeega w rozważanym wskazaniu. Ponieważ w analizach założono wysokie udziały terapii Akeega w populacji docelowej już od 1 roku refundacji (w związku z występującą dużą niezaspokojoną potrzebą kliniczną), można uznać, że horyzont czasowy analizy obejmuje osiągnięcie równowagi rynkowej w populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1 stycznia 2025 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował pełne lata kalendarzowe 2025-2026.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na tygodniowe cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach. Długość cyklu pozwala na zachowanie spójności z modelem analizy ekonomicznej (*AE Akeega 2024*) oraz umożliwia na bardziej precyzyjną prognozę zapotrzebowania na wnioskowaną technologię w przedziałach miesięcznych.

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Akeega oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

W chwili obecnej produkt leczniczy Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) nie podlega refundacji ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (*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 leczniczego Akeega ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na opornego na kastrację 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 *Ustawa 2011*		Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, 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 [redacted] zł (opakowanie zawierające 50 mg niraparyb/500 mg AA) oraz [redacted] 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 niższej cenie hurtowej za jednostkę substancji czynnej, tj. Akeega tabletki powlekane, 56 tab. a 100/500 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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Akeega tabletki powlekane, 56 tab. a 100/500 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

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	tabletka powlekana	tabletka powlekana
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)]	[redacted]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu[2)]	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa[3)]	[redacted]	[redacted]
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	[redacted]	[redacted]
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii[6)]	[redacted]	[redacted]
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *risk sharing scheme*)	[redacted]	

[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;

4 Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego do leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem kwalifikują się dorośli chorzy na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) spełniający poniższe kryteria:

- histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza,
- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby,
- progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml,
- stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2,
- progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych,
- brak wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz innymi lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC,
- brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP,
- obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2,

Wszystkie kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego opisano szczegółowo w analizie problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*). Kolejne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższych punktach.

4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego, do terapii niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem włączani będą pacjenci, u których nie stosowano wcześniej leków hormonalnych nowej generacji. Wynika z tego, że produkt leczniczy

Akeega może być zastosowany u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia NHG na etapie mCRPC oraz u pacjentów, którzy otrzymywali NHG na etapie nmCRPC i mHSPC.

4.1.1 Pacjenci bez wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji

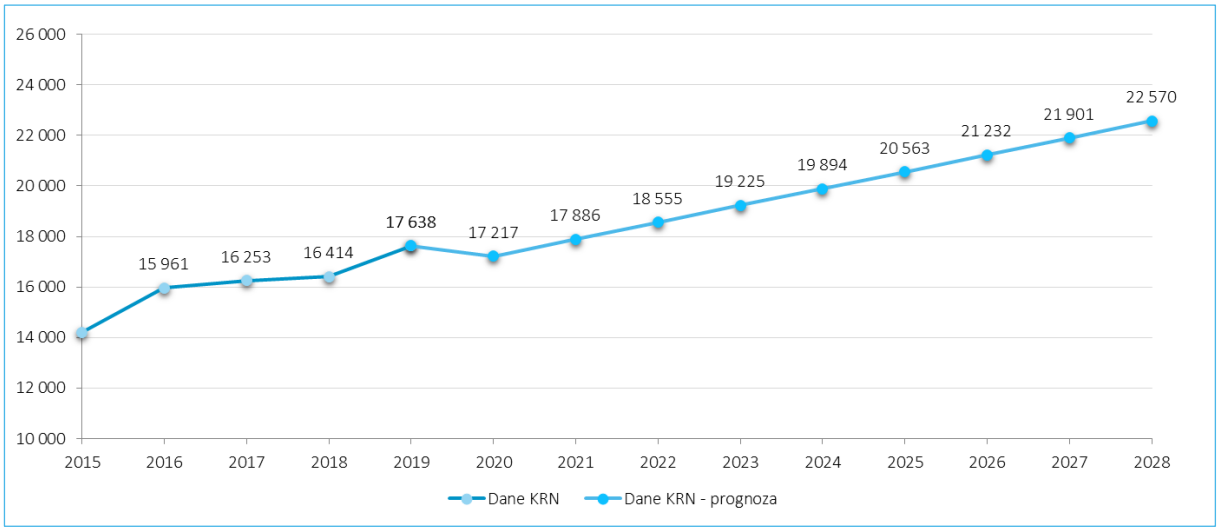
Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (C.61) w Polsce

Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, za punkt wyjścia do oszacowania rocznej liczby nowych zachorowań na mCRPC przyjęto dane dotyczące zapadalności na raka gruczołu krokowego ogółem, dostępne w dwóch niezależnych źródłach:

- roczne raporty Krajowego Rejestru Nowotworów (*KRN*),
- mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii (*MPZ 2018*).

Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka gruczołu krokowego (kod ICD C.61) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2019 r.). Do danych KRN pochodzących z lat 1999-2019 dopasowano model regresji liniowej, po czym ekstrapolowano dane o zachorowalności w latach 2020-2028 (zob. Wykres 1.) obejmujących horyzont analizy (planowane rozpoczęcie refundacji styczeń 2025 r.).

Wykres 1. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – na podstawie danych KRN.

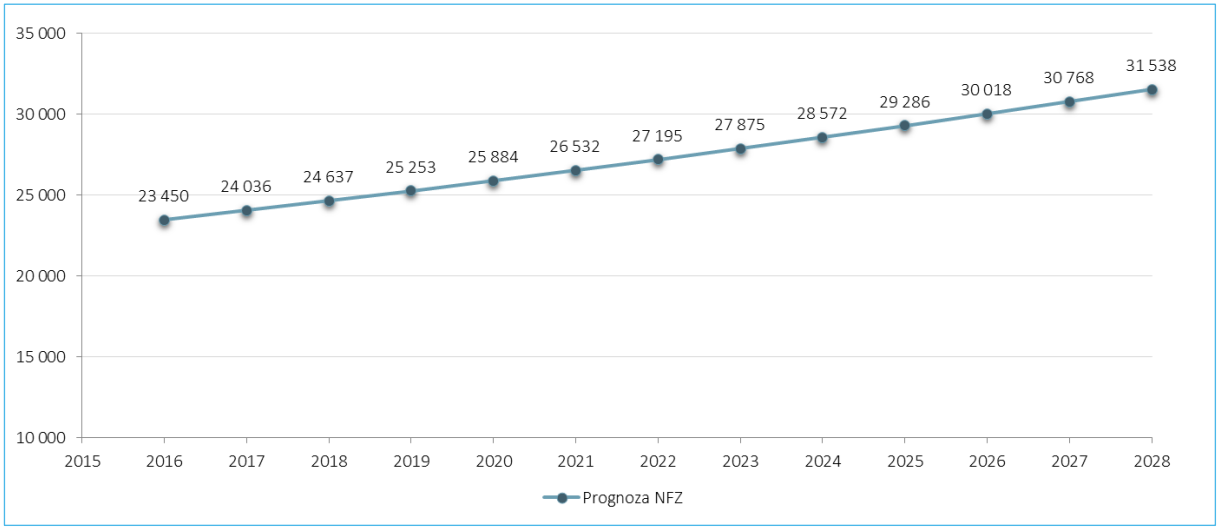


Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2025-2026 w Polsce wyniesie kolejno 20 563 i 21 232.

Kolejnym źródłem danych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce jest prognoza wykonana na podstawie rzeczywistych danych NFZ przedstawionych w ramach projektu Mapy Potrzeb Zdrowotnych opublikowanych w 2018 r. (*MPZ 2018*). Raportowana w nich rejestrowana zapadalność na RGK dotyczy roku 2016. Dane te odnoszą się do liczby unikalnych pacjentów, którzy w 2016 roku po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rozpoznaniem ICD-10: C.61. Zapadalność obliczono na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017. Pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. W przypadku rozpoznania C.61 każde pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie traktowano jako zachorowanie. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii", zapadalność rejestrowana dla nowotworu gruczołu krokowego w roku 2016 wyniosła 23 450 przypadków w Polsce (*MPZ 2018*). Na podstawie raportowanych rok do roku danych o zapadalności na RGK w bazie NFZ stwierdzono, że co roku zapadalność na raka gruczołu krokowego wzrasta o 2,5%. W związku z powyższym dane pochodzące z Map Potrzeb Zdrowotnych ekstrapolowano na lata 2017-2028 (zob. Wykres 2.).

Wykres 2. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – na podstawie danych *MPZ 2018*.



Prognozowana wg danych NFZ liczba nowych zachorowań na raka płuca w latach 2025-2026 w Polsce wyniesie kolejno 29 286 i 30 018.

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 opracowaniu *MPZ 2018* przeprowadzono analizę porównawczą danych zamieszczonych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych jak i w rejestrze KRN. Wynika z niej, że w 2016 roku liczba pacjentów, którzy zostali odnotowani zarówno w *MPZ 2018* jak i w rejestrze KRN wynosi 12,7 tys. W pozostałych przypadkach 3,2 tys. chorych pojawiło się wyłącznie w rejestrze KRN, natomiast 10,7 tys. osób wyłącznie w systemie NFZ. Zgodnie z powyższym można stwierdzić, że dane KRN prowadzą do niedoszacowania rzeczywistej zachorowalności na RGK, co wynika z braku raportowania o wszystkich zachorowaniach do rejestru. Z kolei dane NFZ opierają się na danych płatnika, przez co pojawienie się pacjenta w systemie nie jest jednoznaczne z zachorowaniem na RGK.

W związku z niepewnością oszacowania zachorowalności na RGK w Polsce, w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika postanowiono wykorzystać średnią liczbę pacjentów raportowanych z obu źródeł. Poniżej (Wykres 3, Tabela 4) przedstawiono oszacowaną zachorowalność na RGK w Polsce w latach 2024-2026.

Wykres 3. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce.

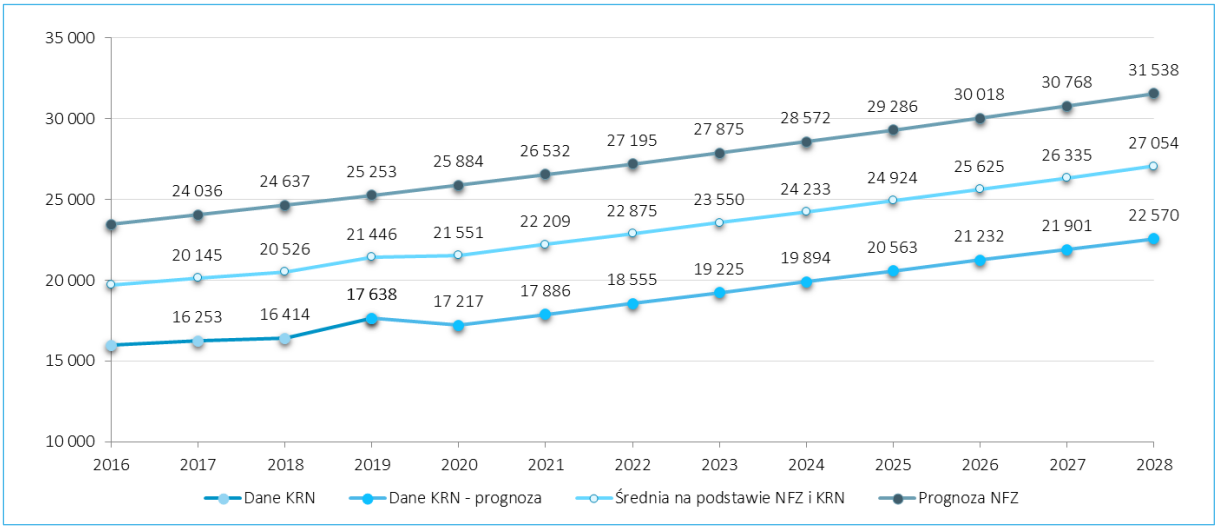


Tabela 4. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2023-2026.

	2023	2024	2025	2026
KRN	19 225	19 894	20 563	21 232
NFZ	27 875	28 572	29 286	30 018
KRN i NFZ (średnia)	23 550	24 233	24 924	25 625

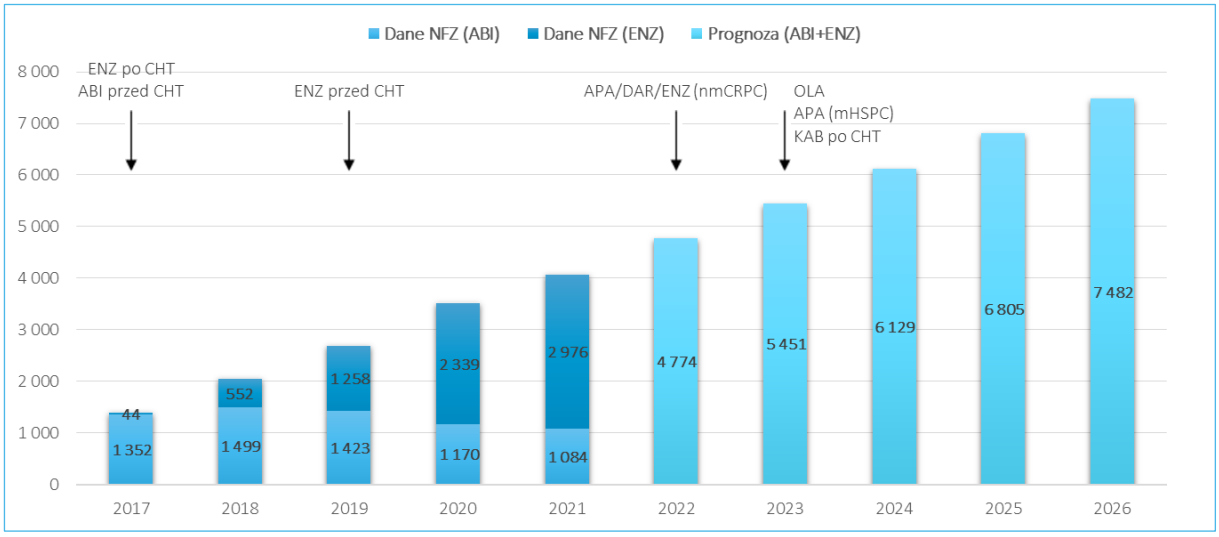
Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniesie w 2025 roku – 24 924, a w 2026 roku – 25 625.

Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem oraz badaniem rejestracyjnym *MAGNITUDE* do leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu włączani byli pacjenci, u których stwierdzono histologiczne rozpoznanie raka gruczołu stercza w stadium oporności na kastrację, z progresją choroby określoną badaniami stężenia PSA. Obecnie w ramach polskiego programu lekowego B.56. pacjenci w stadium mCRPC mogą otrzymywać leczenie enzalutamidem, dichlorkiem radu Ra^{223}, kabazytakselem oraz olaparybem (od 1 marca 2023 roku). Dostępne dane NFZ obejmują okres do końca 2021 r., czyli sprzed obowiązywania decyzji o refundacji kabazytakselu oraz olaparybu. W związku z powyższym w celu oszacowania liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego z w stadium mCRPC posłużono się danymi NFZ o liczbie pacjentów otrzymujących terapie enzalutamidem oraz octanem abirateronu. Do ekstrapolacji danych na kolejne lata dane dla enzalutamidu oraz AA zsumowano, po czym dopasowano model regresji logarytmicznej (liczba pacjentów = 1 370 093 x ln(rok) – 1 0 424 161, R^2 = 0,997). Zebrane dane przedstawiono na poniższym wykresie.

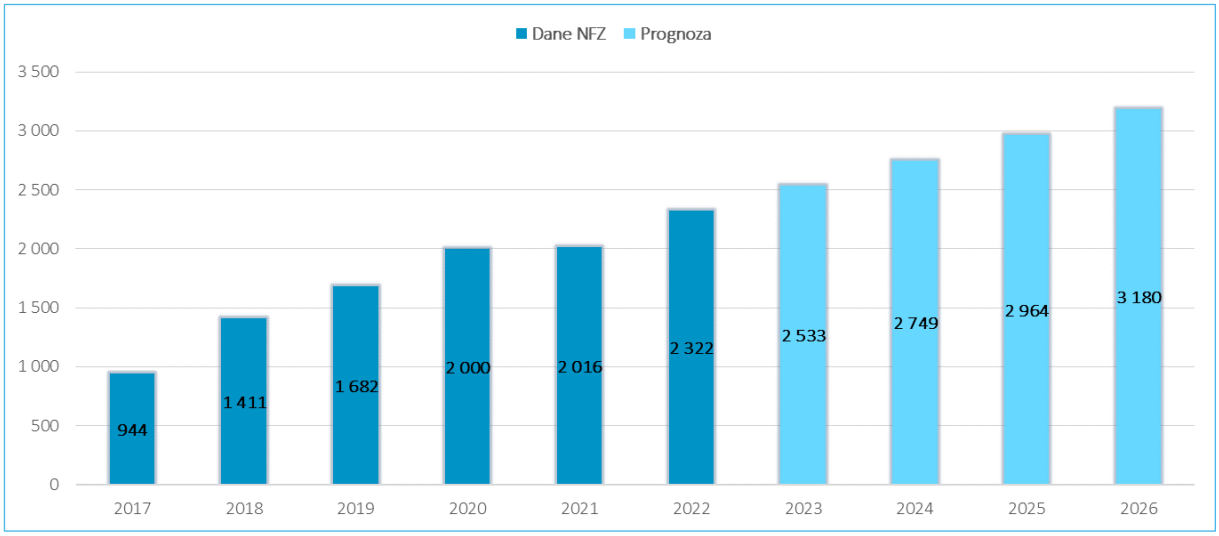
Wykres 4. Liczba pacjentów leczonych z powodu mCPRC w ramach programu lekowego B.56 (*statystyki.nfz.gov.pl*).



Liczebności opublikowane przez NFZ dotyczą zarówno nowych pacjentów w programie lekowym jak i pacjentów kontynuujących leczenie. Z tego względu bezpośrednie wykorzystanie danych zamieszczonych na *statystyki.nfz.gov.pl* może prowadzić do przeszacowania prognoz dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem mCRPC w kolejnych latach. Dlatego wykorzystano szczegółowe dane o narastającej

liczbie pacjentów w każdym miesiącu obowiązywania decyzji refundacyjnej, dzięki czemu obliczono liczbę nowych pacjentów leczonych octanem abirateronu i enzalutamidem w każdym miesiącu jako różnicę między kolejnymi miesiącami, a następne uzyskane wyniki zsumowano dla każdego roku. Uzyskane wyniki wraz z ekstrapolacją liniową (liczba pacjentów = 258 x rok – 519 003; R2 = 0,948) na kolejne lata przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 5. Liczba nowych pacjentów leczonych z powodu mCPRC w ramach programu lekowego B.56 (*statystyki.nfz.gov.pl*).



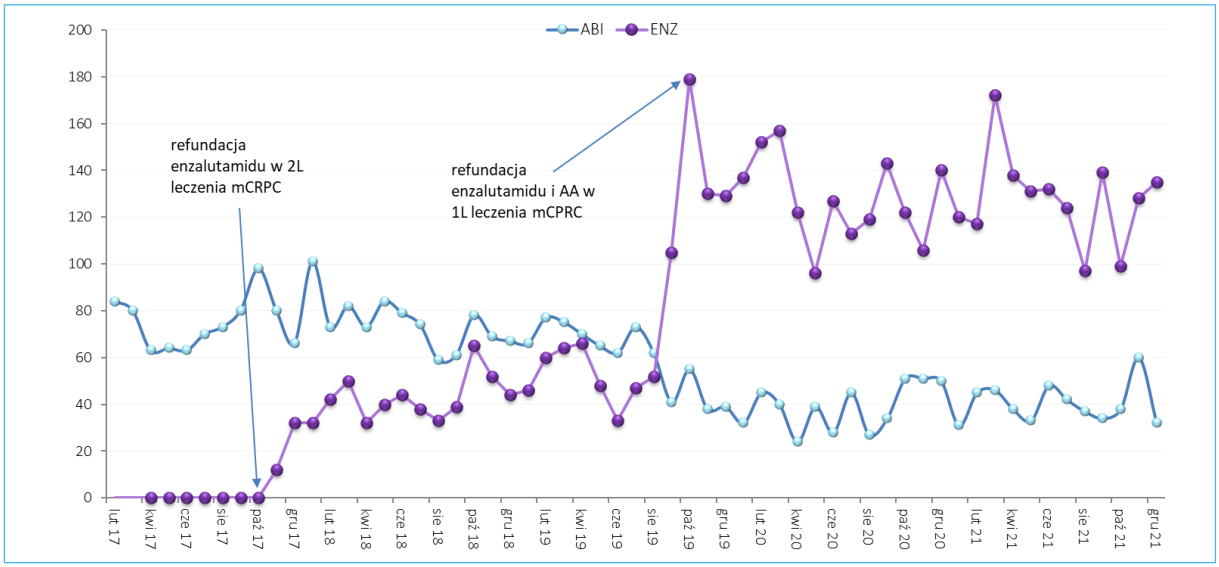
W latach 2025-2026 liczba pacjentów otrzymujących leczenie z powodu mCRPC w ramach programu lekowego będzie wynosiła kolejno 2 964 i 3 180.

Liczebność pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana

W celu ustalenia faktycznej liczby pacjentów leczonych w pierwszej linii leczenia mCRPC (przed zastosowaniem chemioterapii) w ramach programu lekowego prześledzono zmiany zachodzące w kryteriach włączenia do programu na przestrzeni lat.

Wykres 6. przedstawia liczebność pacjentów leczonych octanem abirateronu oraz enzalutamidem w rozbiciu na dane miesięczne.

Wykres 6. Liczebność pacjentów leczonych AA i enzalutamidem w ramach programu lekowego B.56. (*statystyki.nfz.gov.pl*).



W listopadzie 2017 roku zaczęła obowiązywać decyzja o refundacji enzalutamidu w drugiej linii leczenia mCRPC oraz rozszerzono wskazanie dla octanu abirateronu o leczenie pacjentów w pierwszej linii leczenia (CHT-naive) mCRPC (do tego momentu AA był stosowany w drugiej linii leczenia mCRPC). Na podstawie powyższego wykresu stwierdzono, że po rozszerzeniu wskazania dla AA oraz wprowadzeniu do programu enzalutamidu liczba chorych leczonych octanem abirateronu nie uległa znaczącej zmianie, dlatego uznano, że średnia liczba nowych pacjentów leczonych AA w drugiej linii przed rozszerzeniem jego wskazania wynosząca **75 pacjentów miesięcznie** odpowiada faktycznej liczbie pacjentów leczonych w 2. linii leczenia mCRPC. We wrześniu 2019 r. rozszerzono wskazanie dla enzalutamidu o możliwość leczenia pacjentów przed zastosowaniem chemioterapii, dzięki czemu pacjenci mogli otrzymywać w pierwszej linii leczenia mCRPC zarówno terapię octanem abirateronu jak i enzalutamidem. Na podstawie dostępnych danych oszacowano, że od września 2019 roku w 1. i 2. linii leczenia mCRPC terapię w ramach programu lekowego rozpoczynało **169 pacjentów miesięcznie**. Zakładając, że liczba nowowłączanych pacjentów w ramach pierwszej i drugiej linii leczenia nie ulega zmianie oszacowano, że co miesiąc **94** (169 – 75 = 94) nowych pacjentów otrzymuje leczenie w pierwszej linii w ramach programu lekowego, co odpowiada **55,6%** (94/169 x 100% = 55,6%) pacjentów leczonych w programie B.56.

<u>Liczebność pacjentów z obecnością mutacji BRCA1/2</u>

Jednym z kluczowych kryteriów włączenia chorych do wnioskowanego programu lekowego jest stwierdzenie obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej i/lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2. Udział chorych, u których stwierdzono wystąpienie mutacji BRCA1/2

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

określono na podstawie badań odnalezionych w wyniku szybkiego przeglądu literatury. Zestawione dane zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 5. Udział chorych na mCRPC z obecnością mutacji genu BRCA1/2.

Źródło	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek chorych z mutacją BRCA1/2
de Bono 2019	2 793	11,00%
Abida 2017	451	12,00%
Shore 2021	674	16,20%
Średnia ważona liczbą pacjentów		**12,01%**

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że u **12,0%** pacjentów chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego będzie występowała mutacja w genie BRCA1/2.

Liczebność pacjentów, u których wykonano badania genetyczne na obecność mutacji BRCA1/2

Obecność u pacjenta mutacji genu BRCA1/2 nie jest jednoznaczna ze spełnieniem warunku kwalifikacji do programu lekowego. W rzeczywistej praktyce klinicznej nie u wszystkich pacjentów zostaną wykonane badania genetyczne. Związane jest to przede wszystkim z dostępem do terapii inhibitorami PARP (obecnie w programie B.56 dostępny jest olaparyb) oraz faktem, że pacjenci z mCRPC mogą otrzymywać leczenie hormonoterapią nowej generacji, do której zastosowania nie jest konieczne wykonanie testów genetycznych. Na podstawie *Leith 2022* przyjęto, że w pierwszym roku refundacji leku Akeega, testowanie genetyczne zostanie przeprowadzone u **40,7%** pacjentów. Jednocześnie przyjęto założenie, że pojawienie się nowych terapii celowanych spowoduje wzrost odsetka pacjentów poddanych testowaniu genetycznemu, dlatego arbitralnie przyjęto, że w drugim roku refundacji badania genetyczne zostaną wykonane u **60,0%** pacjentów.

Liczebność pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2

Testowanie genetyczne jako metoda analityczna może być obarczona błędem związanym z wykrywalnością obecności mutacji w badanej próbce. Na podstawie badań *Milbury 2022* i *Nibid 2023* stwierdzono, że wykrywalność mutacji wynosi w przedziale 90-99% w zależności od wykonanego testu, rodzaju pobranej próbki oraz okresu czasu jaki minął między pobraniem próbki a momentem wykonania badania. Jako że nie ma jednakowych zaleceń co do stosowania konkretnego rodzaju testu genetycznego, konserwatywnie przyjęto, że skuteczność wykonanego badania genetycznego wynosi **95%**.

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

Liczebność populacji docelowej

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu dla lat 2025-2026, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy.

Parametr	2025	2026
Prognozowana liczba pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (KRN i NFZ): C61	24 924	25 625
Liczba nowych chorych z rozpoznaniem mCRPC	2 964	3 180
odsetek pacjentów, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana: 55,6%		
Liczba chorych, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana	1 649	1 769
odsetek chorych z obecną mutacją BRCA1/2: 12,0%		
Liczba chorych z obecną mutacją BRCA1/2	198	212
odsetek pacjentów poddanych testowaniu na obecność mutacji BRCA1/2: Rok 1: 40,7%, Rok 2: 60,0%		
Liczba pacjentów poddanych testowaniu genetycznemu	81	127
odsetek pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2: 95%		
Liczba pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2	77	121
Liczebność populacji docelowej (na lata 2025-2026)	**77**	**121**

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji, u której nie stosowano wcześniej hormonoterapii nowej generacji wynosi **77** pacjentów w 2025 roku oraz **121** pacjentów w 2026 roku.

4.1.2 Pacjenci wcześniej leczeni hormonoterapią nowej generacji

Liczebność nowych pacjentów otrzymujących leczenie hormonalne na etapie nmCRPC lub mHSPC

W trakcie przeszukiwania danych dotyczących chorych na raka gruczołu krokowego nie odnaleziono bezpośrednich danych dotyczących liczebności polskich pacjentów leczonych w stadium nmCRPC lub mHSPC.

Obecnie w ramach programu lekowego B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" pacjenci w stadium mHSPC mogą otrzymywać leczenie apalutamidem (od 1 marca 2023 r.), natomiast w stadium nmCRPC – apalutamidem, darolutamidem i enzalutamidem (początek refundacji 1 marca 2022 r.). W związku z niedługim okresem obowiązywania decyzji refundacyjnych dla wymienionych terapii, aktualnie dostępne dane dotyczące liczebności pacjentów obejmują jedynie krótki okres czasu, co uniemożliwia ekstrapolację danych. Z tego względu liczebność pacjentów leczonych

hormonoterapią nowej generacji z powodu nmCRPC lub mHSPC oszacowano na podstawie raportów Departamentu Gospodarki Lekami. Raporty DGL zawierają liczoną narastająco kwotę refundacji poszczególnych substancji czynnych w miesięcznych przedziałach stosowanych w ramach programów lekowych w danym roku kalendarzowym. W oszacowaniu nie wykorzystano danych o refundacji enzalutamidu, ponieważ jest on również stosowany w leczeniu chorych w stadium mCRPC, co mogłoby zawyżać rzeczywistą liczebność pacjentów leczonych w stadium nmCRPC.

W pierwszej kolejności na podstawie raportu o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r. (*DGL 01/03/2023*) oraz Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. (*UR NFZ 08/2023*) obliczono koszt refundacji jednego miligrama substancji czynnej dla apalutamidu i darolutamidu. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Oszacowanie ceny jednostkowej apalutamidu i darolutamidu.

Parametr	Apalutamid	Darolutamid	Źródło
Kwota refundacji	4 427 040,53 zł	2 036 206,08 zł	*DGL 01/03/2023*
Liczba zużytych mg	4 046 400	10 890 300	*UR NFZ 08/2023*
Cena jednostkowa/mg	**1,0941 zł/mg**	**0,1870 zł/mg**	**Iloraz kwoty refundacji w 2022 roku oraz liczby rozliczonych jednostek rozliczeniowych**

Ceny jednostkowe apalutamidu i darolutamidu oszacowano kolejno na 1,0941 zł/mg oraz 0,1870 zł/mg.

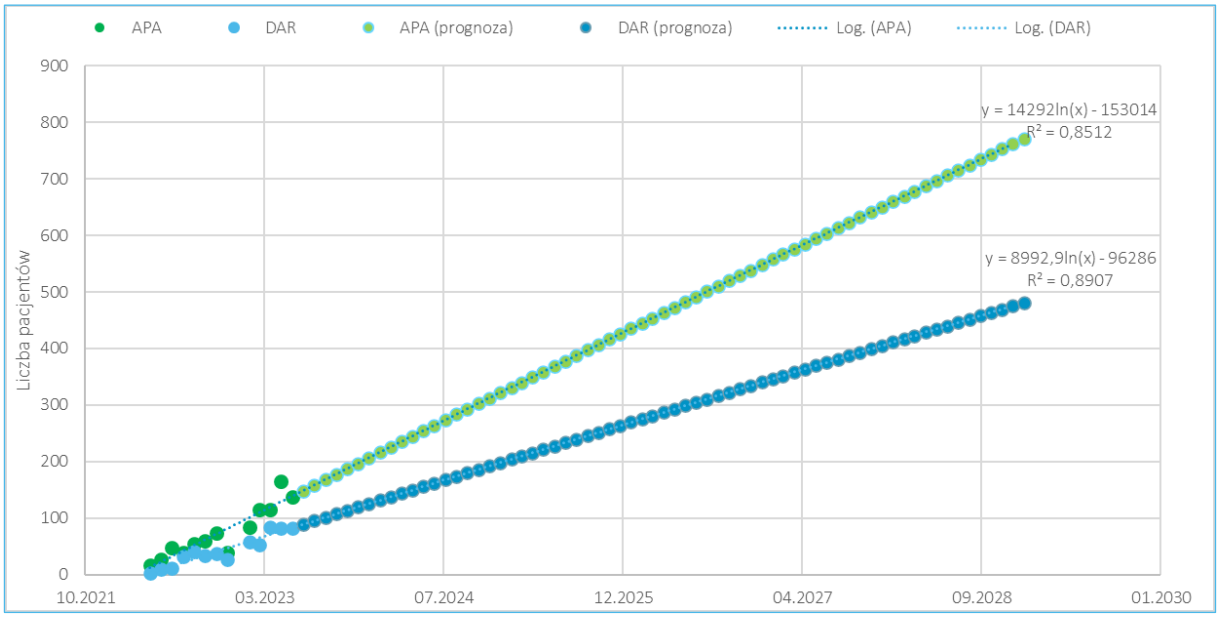
Następnie na podstawie danych raportowanych przez DGL obliczono liczbę miligramów apalutamidu i darolutamidu zrefundowanych w ramach programu lekowego B.56. Uzyskane wyniki posłużyły do obliczenia liczby pacjentów leczonych daną substancją czynną w miesięcznych okresach czasu. Na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że leczenie apalutamidem i darolutamidem przebiega zgodnie z planowanym dawkowaniem uwzględnionym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" (apalutamid podawany jest w dawce 240 mg co 24 godziny, natomiast darolutamid dawkowany jest 2 razy dziennie w dawce 600 mg) (*MZ 20/06/2023*). Zestawione dane oraz obliczoną liczbę pacjentów leczonych w każdym miesiącu przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Refundacja i liczba pacjentów leczonych apalutamidem oraz darolutamidem z powodu mHSPC i nmCRPC.

Data	Apalutamid			Darolutamid			Źródło
	Kwota refundacji	Liczba zużytych mg	Średniomiesięczna liczba pacjentów	Kwota refundacji	Liczba zużytych mg	Średniomiesięczna liczba pacjentów	
30.04.2022	135 734 zł	124 063	17	16 904 zł	90 409	2	*DGL 01/07/2022*
31.05.2022	217 887 zł	199 153	28	61 982 zł	331 500	9	*DGL 02/08/2022*
30.06.2022	389 340 zł	355 864	48	84 517 zł	452 027	12	*DGL 02/09/2022*
31.07.2022	310 757 zł	284 038	39	214 072 zł	1 144 929	32	*DGL 03/10/2022*
30.08.2022	439 346 zł	401 571	54	286 312 zł	1 531 292	41	*DGL 02/11/2022*
30.09.2022	486 496 zł	444 666	60	236 030 zł	1 262 366	34	*DGL 02/12/2022*
31.10.2022	581 509 zł	531 510	74	253 189 zł	1 354 140	38	*DGL 02/01/2023*
30.11.2022	628 658 zł	574 605	39	371 233 zł	1 985 476	27	*DGL 02/02/2023*
31.12.2022	1 237 315 zł	1 130 929	152	511 966 zł	2 738 160	37	*DGL 01/03/2023*
31.01.2023	615 561 zł	562 634	84	363 058 zł	1 941 754	58	*DGL 03/04/2023*
28.02.2023	935 605 zł	855 161	115	370 909 zł	1 983 743	53	*DGL 04/05/2023*
31.03.2023	909 173 zł	831 001	115	568 679 zł	3 041 484	84	DGL 02/06/2023
30.04.2023	1 338 279 zł	1 223 213	164	570 086 zł	3 049 008	82	DGL 06/07/2023
31.05.2023	2 460 339 zł	988 691	137	557 463 zł	2 981 495	83	DGL 01/08/2023

W celu ekstrapolacji liczebności pacjentów w rozważanym horyzoncie czasowym do uzyskanych wyników dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami dopasowano niezależnie krzywe logarytmiczne. W trakcie ekstrapolacji nie uwzględniono wyników z grudnia 2022r. Do danych dla apalutamidu dopasowano krzywą o wzorze l. pacjentów = 14 292 x ln(data) – 153 014 (R^2 = 0,85), natomiast dla darolutamidu uzyskano krzywą o wzorze l. pacjentów = 8 993 x ln(data) – 96 286 (R^2 = 0,89). Uzyskane krzywe obrazuje poniższy wykres.

Wykres 7. Oszacowanie liczby pacjentów leczonych apalutamidem i darolutamidem z powodu nmCRPC i mHSPC.



Na podstawie uzyskanych krzywych obliczono, że w latach 2025-2026 terapię apalutamidem otrzyma kolejno 435 i 548 pacjentów, natomiast darolutamidem – 270 i 341 pacjentów.

Kolejnym krokiem było oszacowanie liczby pacjentów leczonych enzalutamidem z powodu nmCRPC. [redacted]. Uzyskane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Częstości stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z nmCRPC [redacted].

Kraj	Apalutamid	Darolutamid	Enzalutamid
[redacted]			

Na podstawie [redacted] o częstości stosowania apalutamidu i enzalutamidu obliczono stosunek stosowania ENZ do APA ([redacted]). Następnie uzyskany współczynnik odniesiono do obliczonej liczby pacjentów leczonych apalutamidem, dzięki czemu obliczono liczebność pacjentów

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

chorych na nmCRPC leczonych enzalutamidem. Liczby pacjentów leczonych apalutamidem, darolutamidem i enzalutamidem w kolejnych latach zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu nmCRPC lub mHSPC.

Schemat	2025	2026
Apalutamid	[redacted]	[redacted]
Darolutamid	[redacted]	[redacted]
Enzalutamid	[redacted]	[redacted]

Uzyskane liczebności pacjentów oszacowano na podstawie Raportów Refundacyjnych raportowanych przez Departament Gospodarki Lekami. Liczby pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami oszacowane na podstawie tych źródeł uwzględniają zarówno nowowłączonych pacjentów jak i kontynuujących terapię. Z tego względu, w celu estymacji liczebności jedynie nowych pacjentów obliczono stosunek liczby nowych pacjentów do liczby wszystkich pacjentów leczonych z powodu mCRPC (zob. Rozdział 4.1.1) w latach 2017-2021, tj. z okresu sprzed rozpoczęcia refundacji terapii stosowanych w leczeniu nmCRPC i mHSPC, po czym uzyskane wyniki uśredniono. Obliczony odsetek wyłącznie nowych pacjentów wśród wszystkich leczonych pacjentów przedstawiono poniżej.

Tabela 11. Odsetek nowych pacjentów wśród wszystkich pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji.

Rok	Liczba wszystkich pacjentów	Liczba nowych pacjentów	Odsetek nowych pacjentów wśród wszystkich leczonych pacjentów
2017	1 396	944	67,6%
2018	2 051	1 411	68,8%
2019	2 681	1 682	62,7%
2020	3 509	2 000	57,0%
2021	4 060	2 016	49,7%
Średnia			**61,2%**

Obliczono, że wśród wszystkich pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji w danym okresie, **61,2%** stanowiło wyłącznie nowo włączonych pacjentów.

Uzyskany odsetek odniesiono do wcześniej obliczonej liczby pacjentów leczonych NGH. Wyniki zestawiono w kolejnej 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 12. Liczba nowych pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu mHSPC lub nmCRPC.

Schemat	2025	2026
Apalutamid	[redacted]	[redacted]
Darolutamid	[redacted]	[redacted]
Enzalutamid	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]

Na podstawie powyższych obliczeń oszacowano, że w 2025 i 2026 roku do terapii lekami hormonalnymi nowej generacji zostanie włączonych kolejno [redacted] i [redacted] pacjentów.

Liczebność pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby na etapie nmCRPC lub mHSPC

Kolejnym krokiem oszacowania było określenie liczby pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu NGH na etapie nmCRPC lub mHSPC. W tym celu wykorzystano dane o występowaniu zdarzeń rPFS oraz MFS w badaniach rejestracyjnych dla apalutamidu *TITAN* (mHSPC) i *SPARTAN* (nmCRPC) oraz badań dla darolutamidu i enzalutamidu w leczeniu pacjentów z nmCRPC – kolejno *ARAMIS* i *PROSPER*. W poniższej tabeli przedstawiono odsetek zdarzeń w pierwszych dwóch latach terapii NGH.

Tabela 13. Częstość występowania progresji choroby w trakcie terapii NGH.

Schemat	Liczba pacjentów leczonych schematem	Rok 1	Rok 2	Źródło
		mHSPC		
Apalutamid	525	15,7%	31,8%	Badanie *TITAN* (publikacja *Chi 2019*)
		nmCRPC		
Apalutamid	806	3,0%	13,3%	Badanie *SPARTAN* (publikacja *Matthew 2018*)
Darolutamid	955	17,5%	30,3%	Badanie *ARAMIS* (publikacja *Fizazi 2019*)
Enzalutamid	933	13,3%	29,1%	Badanie *PROSPER* (publikacja *Hussain 2018*)
Średnia ważona	**3 219**	**12,4%**	**13,6%**	**Średnia ważona liczbą pacjentów leczonych terapią w danym badaniu**

Oszacowano, że w pierwszym roku stosowania hormonoterapii nowej generacji, progresja nastąpi u **12,4%** w pierwszym roku oraz u **13,6%** pacjentów w kolejnym roku.

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

Liczebność pacjentów z obecnością mutacji BRCA1/2

Jednym z kluczowych kryteriów włączenia chorych do wnioskowanego programu lekowego jest stwierdzenie obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej i/lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2. Udział chorych, u których stwierdzono wystąpienie mutacji BRCA1/2 określono na podstawie badań odnalezionych w wyniku szybkiego przeglądu literatury. Zestawione dane zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 14. Udział chorych z obecnością mutacji genu BRCA1/2.

Źródło	Liczba pacjentów w badaniu	Odsetek chorych z mutacją BRCA1/2
de Bono 2019	2 793	11,00%
Abida 2017	451	12,00%
Shore 2021	674	16,20%
Średnia ważona liczbą pacjentów		**12,01%**

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że u **12,0%** pacjentów chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego będzie występowała mutacja w genie BRCA1/2.

Liczebność pacjentów, u których wykonano badania genetyczne na obecność mutacji BRCA1/2

Obecność u pacjenta mutacji genu BRCA1/2 nie jest jednoznaczna ze spełnieniem warunku kwalifikacji do programu lekowego. W rzeczywistej praktyce klinicznej nie u wszystkich pacjentów zostaną wykonane badania genetyczne. Związane jest to przede wszystkim z faktem, że pacjenci z nmCRPC i mHSPC otrzymują przede wszystkim leczenie hormonoterapią nowej generacji, do której zastosowania nie jest konieczne wykonanie testów genetycznych. Na podstawie *Leith 2022* przyjęto, że w pierwszym roku refundacji leku Akeega, testowanie genetyczne zostanie przeprowadzone u **40,7%** pacjentów. Jednocześnie przyjęto założenie, że pojawienie się nowych terapii celowanych spowoduje wzrost odsteka pacjentów poddanych testowaniu genetycznemu, dlatego arbitralnie przyjęto, że w drugim roku refundacji badania genetyczne zostaną wykonane u **60,0%** pacjentów.

Liczebność pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2

Testowanie genetyczne jako metoda analityczna może być obarczona błędem związanym z wykrywalnością obecności mutacji w badanej próbce. Na podstawie badań *Milbury 2022* i *Nibid 2023* stwierdzono, że wykrywalność mutacji wynosi w przedziale 90-99% w zależności od wykonanego testu, rodzaju pobranej próbki oraz okresu czasu jaki minął między pobraniem próbki a momentem wykonania

badania. Jako że nie ma jednakowych zaleceń co do stosowania konkretnego rodzaju testu genetycznego, konserwatywnie przyjęto, że skuteczność wykonanego badania genetycznego wynosi **95%**.

Liczebność populacji docelowej

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu dla lat 2025-2026, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy.

Parametr	2025	2026
Liczba nowych pacjentów leczonych apalutamidem z powodu mHSPC/nmCRPC	[redacted]	[redacted]
Liczba nowych pacjentów leczonych darolutamidem z powodu nmCRPC	[redacted]	[redacted]
Liczba nowych pacjentów leczonych enzalutamidem z powodu nmCRPC	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentów otrzymujących leczenie hormonalne na etapie nmCRPC lub mHSPC (łącznie)	[redacted]	[redacted]
odsetek pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby na etapie nmCRPC lub mHSPC: progresja w pierwszym roku: 12,4%; progresja w drugim roku: 13,6%		
Liczba pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby na etapie nmCRPC lub mHSPC	[redacted]	[redacted]
odsetek pacjentów poddanych testowaniu na obecność mutacji BRCA1/2: Rok 1: 40,7%, Rok 2: 60,0%		
Liczba pacjentów poddanych testowaniu genetycznemu	[redacted]	[redacted]
odsetek chorych z obecną mutacją BRCA1/2: 12,0%		
Liczba chorych z obecną mutacją BRCA1/2	[redacted]	[redacted]
odsetek pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2: 95%		
Liczba pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej (na lata 2025-2026)	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, liczebność populacji, u której stosowano leczenie hormonoterapią nowej generacji na etapie mHSPC lub nmCRPC wynosi [redacted] pacjentów w 2025 roku oraz [redacted] pacjentów w 2026 roku.

4.2 Populacja docelowa uwzględniona w analizie wydatków budżetowych

W analizie wpływu na budżet uwzględniono wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w populacji chorych otrzymujących schemat NIR+AAP w ramach wnioskowanych wskazań refundacyjnych.

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym oraz wskazaniami w *ChPL Akeega*, populację stanowić będą dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

W oparciu o dane publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia oraz dane literaturowe oszacowano ilu pacjentów w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Akeega (lata 2025-2026) otrzyma terapię schematem NIR+AAP w leczeniu mCRPC. Wyniki dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 16. Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy.

	Rok 1	Rok 2
Średnia szacowana liczba pacjentów chorych na mCRPC, wcześniej nieleczonych hormonoterapią nowej generacji, z mutacjami BRCA1/2	77	121
Średnia szacowana liczba pacjentów chorych na mCRPC, wcześniej leczonych hormonoterapią nowej generacji, z mutacjami BRCA1/2	[redacted]	[redacted]
Łączna liczba pacjentów	[redacted]	[redacted]

Na podstawie raportowanych danych NFZ, MZ i danych literaturowych oszacowano, że w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji o refundacji leku Akeega, do leczenia schematem NIR+AAP kwalifikować się będą kolejno [redacted] pacjentów.

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

Zgodnie z zapisami Charakterystki Produktu Leczniczego produktu Akeega (*ChPL Akeega*) jest on wskazany w leczeniu chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem ujętym we wniosku o objęcie refundacją w ramach programu lekowego (zob. *APD Akeega 2023*). W związku z tym, liczebność populacji obejmujących wszystkich chorych, u których można zastosować produkt leczniczy Akeega, jest równa liczebności populacji docelowej oszacowanej w Rozdziale 4.1.

4.4 Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt leczniczy Akeega nie jest stosowany w Polsce w ramach świadczeń gwarantowanych ze środków publicznych. Nie odnaleziono również informacji dotyczących ewentualnego stosowania leku poza systemem świadczeń gwarantowanych (np. w ramach RDTL, badań klinicznych lub samodzielnego finansowania leczenia). W związku z powyższym, na potrzeby analizy przyjęto, że obecnie w Polsce nie ma chorych, którzy są leczeni niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu.

5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w pierwszej linii leczenia mCRPC pacjentów z obecną mutacją BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (brak refundacji leku Akeega we wnioskowanym wskazaniu i tym samym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy) oraz nowym, przedstawiającym sytuację, w której lek Akeega w opisanym wskazaniu otrzymuje pozytywną decyzję refundacyjną.

5.1.1 Scenariusz istniejący

Aktualnie w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)" w rozważanej populacji docelowej w scenariuszu istniejącym w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w pierwszej linii leczenia możliwe jest zastosowanie poniższych terapii (*MZ 18/03/2024*):

- enzalutamid, u chorych na mCRPC, gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie, spełniający poniższe kryteria:
    - progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych,
    - przed zastosowaniem chemioterapii niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości),
    - niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.

- olaparyb, u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, spełniający następujące kryteria:
    - stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej),
    - progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych,
    - progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii),
    - obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2,
    - u chorych z klirensem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej,

Dodatkowo w celu kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego chorzy muszą spełniać następujące wspólne kryteria:

[redacted]

Poza programem lekowym B.56 chorzy z mCRPC mogą otrzymywać terapię octanem abirateronu, który od 1 marca 2023 roku refundowany jest z katalogu chemioterapii (*MZ 20/06/2023*).

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

Powyższe schematy, zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego (*APD Akeega 2023*) stanowią komparatory dla wnioskowanej interwencji. Obecnie u pacjentów wcześniej leczonych hormonoterapią nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC możliwe jest zastosowanie monoterapii olaparybem. W niniejszej analizę założono, że udział tej terapii będzie wynosił 100%. Do określenia udziałów stosowania hormonoterapii nowej generacji (octan abirateronu, enzalutamid) wykorzystano dane publikowane w sprawozdaniu kwartalnym dla II półrocza 2021 roku (*UR NFZ 3/2022*), czyli ostatniego okresu sprzed rozszerzenia refundacji enzalutamidu o leczenie pacjentów w stanie nmCRPC. Na podstawie zamieszczonych danych obliczono, że enzalutamid stosowany jest u 73% pacjentów (2 977/(1 084 + 2 977) = 73%) wcześniej nieleczonych hormonoterapią nowej generacji, natomiast terapia octanem abirateronu stosowana jest u 27% pacjentów (1 084 /(1 084 + 2 977) = 27%).

Kolejna tabela przedstawia udziały poszczególnych terapii w scenariuszu aktualnym.

Tabela 17. Udziały i liczby pacjentów z mCRPC leczonych w scenariuszu aktualnym.

Schemat leczenia	Rok 1		Rok 2	
	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów
brak wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	0%	0	0%	0
AAP	27%	20	27%	32
enzalutamid	73%	56	73%	89
łącznie	100%	77	100%	121
wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	0%	0	0%	0
olaparyb	100%	4	100%	15
łącznie	100%	4	100%	15

Powyższe udziały są właściwe przy założeniu, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia będą otrzymywali jedynie powyżej wymienione terapie.

5.1.2 Scenariusz nowy

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte udziały terapii stosowanych w leczeniu 1L mCRPC w scenariuszu nowym, zakładającym wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Akeega.

Tabela 18. Udziały i liczby pacjentów z mCRPC leczonych w scenariuszu nowym.

Schemat leczenia	Rok 1		Rok 2	
	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów
brak wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
enzalutamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
łącznie	100%	77	100%	121
wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
łącznie	100%	[redacted]	100%	[redacted]

Wysokie udziały stosowania schematu NIR+AAP w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych NGH wynikają z braku alternatywnej terapii celowanej u pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRCA1/2. Udziały terapii obecnie stosowanych będą przejmowane przez leczenie produktem Akeega w sposób proporcjonalny. [redacted]

W analizie założono, że wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji schematu NIR+AAP nie spowoduje wzrostu liczby pacjentów względem scenariusza aktualnego. Założenie to jest zasadne, ponieważ we wnioskowanej populacji w scenariuszu istniejącym pacjenci będą leczeni schematami przyjętymi jako komparatory w niniejszej analizie.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wariantu minimalnego i maksymalnego, zakładających zmiany udziałów poszczególnych. Wartości dotyczące udziałów poszczególnych terapii zestawiono w kolejnych tabelach.

Tabela 19. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant minimalny.

Schemat leczenia	Rok 1		Rok2	
	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów
brak wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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	Rok 1		Rok2	
	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów
enzalutamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
łącznie	100%	77	100%	121
wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
łącznie	100%	[redacted]	100%	[redacted]

Tabela 20. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant maksymalny.

Schemat leczenia	Rok 1		Rok 2	
	Udziały	Liczba pacjentów	Udziały	Liczba pacjentów
brak wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
enzalutamid	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
łącznie	100%	77	100%	121
wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC				
niraparyb + AAP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
olaparyb	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
łącznie	100%	[redacted]	100%	[redacted]

Alternatywne założenia dotyczące stopnia zastępowania obecnie stosowanych schematów przez schemat NIR+AAP testowano w ramach analizy wrażliwości.

6 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej *AE Akeega 2024*. Wyznaczone w niej koszty w przeliczeniu na kolejne 7-dniowe cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w danych miesiącach oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model w formie przepływu populacji).

Tabela 21. Koszty uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Ceny jednostkowe substancji czynnych		
Cena zbytu netto opakowania Akeega, 56 tab. a 100/500 mg	[redacted]	[redacted]
Cena zbytu netto opakowania Akeega, 56 tab. a 50/500 mg	[redacted]	[redacted]
Cena efektywna, z uwzględnieniem RSS, Akeega,56 tab. a 100/500 mg	[redacted]	[redacted]
Cena efektywna, z uwzględnieniem RSS, Akeega,56 tab. a 50/500 mg	[redacted]	[redacted]
octan abirateronu	0,0128 zł/mg	*platformazakupowa.pl*
enzalutamid	1,9060 zł/mg	*platformazakupowa.pl*
olaparyb, opak. 56 tab.	8 296,82 zł/opak.	*platformazakupowa.pl*
prednizon	0,1720 zł/mg	*MZ 18/03/2024*
prednizolon	0,0867 zł/mg	*MZ 18/03/2024*
bikalutamid	0,0160 zł/mg	*DGL 26/03/2024*
kabazytaksel	50,90 zł/mg	*platformazakupowa.pl*
docetaksel	0,8194 zł/mg	*DGL 31/10/2023*
goserelina	50,90 zł/mg	*MZ 18/03/2024*
leuprolelina (Eligard, 22,5 mg)	659,45 zł/opak	*MZ 18/03/2024*
leuprolelina (Eligard, 45 mg)	1 234,60 zł/opak	*MZ 18/03/2024*
leuprolelina (Leuprostin 5 mg)	575,22 zł/opak	*MZ 18/03/2024*
leuprolelina (Librexa, 11,25 mg)	552,44 zł/opak	*MZ 18/03/2024*
Koszty administracji leczenia		
podanie leków drogą doustną	0 zł	założenie własne
hospitalizacja związana z wykonaniem programu	798,22 zł	*NFZ 7/2024/DGL*
hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	639,60 zł	*NFZ 10/2024/DGL*
Koszty diagnostyki i monitorowania		
zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	4 186 zł	*DSOZ 90/2023*
diagnostyka w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego	4 523,25 zł	zał. 2 do *NFZ 82/2023/DGL*
okresowa ocena skuteczności chemioterapii	443,46 zł	zał. 1j do *NFZ 17/2022/DGL*
Pozostałe koszty w modelu		

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	Źródło/założenie
koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	ramię NIR+AAP: 7 726 zł ramię AAP: 3 862 zł ramię ENZ: 3 862 zł ramię OLA: 2 305 zł	Oszacowanie na podstawie badań *MAGNITUDE, PROfound* oraz *statystyki.nfz.gov.pl* i *NFZ 61/2022/DSOZ*
koszty dalszych linii leczenia, po progresji choroby	ramię NIR+AAP: 12 418 zł ramię AAP: 76 094 zł ramię ENZ: 152 293 zł ramię OLA: 12 418 zł	Oszacowanie na podstawie badań *PROfound, AFFIRM* i *George 2020*, dla OLA koszt jak dla NIR+AAP
koszty opieki końca życia	15 424,51 zł	*AE Kisqali 2017*

W powyższych kosztach ujęto jednakowe ceny dla opakowań Akeega 50/500 i Akeega 100/500 oraz dla obu refundowanych prezentacji olaparybu. Wynika to z faktu, że ceny obu leków są jednakowe niezależnie od wykorzystywanego opakowania. W analizie ekonomicznej do porównania schematu NIR+AAP z terapią olaparybem wykorzystano analizę minimalizacji kosztów. W celu zachowania zgodności z terapiami porównywanymi metodą kosztów-użyteczności, w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego koszty terapii olaparybem obliczono na podstawie krzywej czasu leczenia dla schematu NIR+AAP, natomiast koszty dalszego liczenia przyjęto na poziomie kosztów osiąganych w ramieniu NIR+AAP.

7 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów (danych wejściowych) wykorzystanych w analizie wpływu na budżet modelu ekonomicznego.

Tabela 22. Dane wejściowe przyjęte w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Liczba pacjentów z mCRPC, z potwierdzoną obecnością mutacji BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana	Rok 1: [redacted] Rok 2: [redacted]	Na podstawie danych *KRN 2021, MZ 2018,* uchwał rady NFZ, raportów DGL oraz danych literaturowych
Udziały rynkowe technologii opcjonalnych w przypadku refundacji NIR+AAP – scenariusz nowy	**wcześniej leczeni NHT** Rok I: niraparyb + AAP: [redacted] olaparyb: [redacted] Rok II: niraparyb + AAP: [redacted] olaparyb: [redacted]	Na podstawie *UR NFZ 3/2022* oraz założeń własnych

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	Źródło/założenie
	wcześniej nieleczeni NHT Rok I: niraparyb + AAP: [redacted] octan abirateronu: [redacted] enzalutamid: [redacted] Rok II: niraparyb + AAP: [redacted] octan abirateronu: [redacted] enzalutamid: [redacted]	
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystywane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (zestawienie kosztów zestawiono w modelu ekonomicznym), podsumowanie zobacz Rozdział 6	*AE Akeega 2024*
Pozostałe parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszych dwóch decyzji refundacyjnych), zgodnie z *AOTMiT 2016*
Długość cyklu modelu	7 dni	Zgodnie z długością cyklu w *AE Akeega 2023*

8 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości. Wybrane parametry badano w celu potwierdzenia ich przewidywanego istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 23. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AW 3	Podanie leku zgodnie z planowanym dawkowaniem	RDI = 100%	Założenie własne, przyjęcie dawkowania zgodnego z projektem programu lekowego B.56
AW 4	[redacted]	[redacted]	Założenie własne
AW 5	[redacted]	[redacted]	Założenie własne

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
	[redacted]		
AW 6	[redacted]	[redacted]	Założenie własne
AW 7	[redacted]	[redacted]	Założenie własne
AW 8	Oszacowanie czasu leczenia terapii NIR+AAP i AAP na podstawie rPFS	Czas leczenia równy czasowi do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie	Zgodnie z projektem programu lekowego B.56 i katalogiem chemioterapii leczenie NIR+AAP i AAP może być stosowane do momentu progresji choroby
AW 9	Nieuwzględnienie kosztów testowania genetycznego	Koszt testów diagnostycznych = 0 zł	Przyjęcie założenia, że badanie genetyczne przeprowadzane jest niezależnie od stosowanej linii leczenia
AW 10	Koszt punktu rozliczeniowego + 10%	Wzrost kosztu rozliczenia punktów rozliczeniowych o 10%	Założenie własne
AW 11	Koszt punktu rozliczeniowego- 10%	Spadek kosztu rozliczenia punktów rozliczeniowych o 10%	Założenie własne
AW 12	Wykonanie badania genetycznego na obecność mutacji BRCA1/2 u wszystkich pacjentów	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji BRCA1/2 = 100%	Założenie własne

9 Wyniki analizy wpływu na budżet

9.1 Wariant podstawowy

9.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundacje wnioskowanej technologii.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Akeega)			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [redacted] w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [redacted] **zł** i [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.

[redacted]

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 25. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

9.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariancie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundacje wnioskowanej technologii.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Akeega)			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] zł oraz [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [redacted] zł i [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

[redacted]

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne. Należy zaznaczyć, że wariant nieuwzgledniający instrumentu dzielenia ryzyka został rozpatrzony dodatkowo i nie będzie miał realnego odzwierciedlenia w przypadku rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego Akeega.

9.1.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega we wnioskowanym programie lekowym

Tabela 28 przedstawia prognozy zużycia niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu w programie lekowy (w scenariuszu nowym), z wyszczególnieniem rocznej liczby pacjentów nowo włączonych do

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

terapii lekiem Akeega, średniorocznej liczby leczonych oraz prognozowanej liczby zrefundowanych opakowań produktu Akeega w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 28. Prognoza zużycia produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	[redacted]	[redacted]
Średnioroczna liczba leczonych	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań Akeega 50/500	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań Akeega 100/500	[redacted]	[redacted]

Prognozowana w wariancie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu Akeega (łącznie dla prezentacji Akeega 50/500 i Akeega 100/500) wyniesie w pierwszym roku [redacted], natomiast w drugim roku refundacji – [redacted] opakowań.

9.2 Wariant minimalny

9.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Akeega.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Akeega)			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] zł oraz [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji.

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

Prognozowana wartość refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [redacted] **zł** i [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 2			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

9.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego w wariancie minimalnym, nieuwzględniającym zastosowanie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Akeega)			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] zł oraz [redacted] zł w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [redacted] **zł** i [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 32. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 2			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

9.2.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega we wnioskowanym programie lekowym

W kolejnej tabeli przedstawiono prognozy zużycia leku Akeega w scenariuszu nowym wariantu minimalnego, tj. liczbę nowo włączonych pacjentów do terapii lekiem Akeega, średnioroczną liczbę leczonych pacjentów oraz liczbę zrefundowanych opakowań leku Akeega (łącznie opakowań Akeega 50/500 i Akeega 100/500).

Tabela 33. Prognoza zużycia produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	[redacted]	[redacted]
Średnioroczna liczba leczonych	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań Akeega 50/500	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań Akeega 100/500	[redacted]	[redacted]

Prognozowana w wariancie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Akeega w pierwszych dwóch latach refundacji, dla obu prezentacji leku we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [redacted] opakowań.

9.3 Wariant maksymalny

9.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy w wariancie maksymalnym. przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundacje wnioskowanej technologii.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Akeega)			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] **zł** oraz [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [redacted] **zł** i [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem			
Koszty leków			
w tym Akeega			
Koszty podania leków			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszty monitorowania i diagnostyki			
Koszt dalszego leczenia			
Koszt opieki końca życia			
Rok 2			
Razem			
Koszty leków			
w tym Akeega			
Koszty podania leków			

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

9.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Tabela 36 przedstawia wyniki analizy w wariancie maksymalnym, przy nieuwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, z wyszczególnieniem całkowitego wpływu na budżet oraz wydatków na refundacje wnioskowanej technologii.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Rok analizy	Scenariusz		Wydatki inkrementalne
	Istniejący	Nowy	
Wydatki całkowite			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wydatki na refundację wnioskowanej technologii (Akeega)			
Rok 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [redacted] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [redacted] **zł** oraz [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Prognozowana wartość refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wynosi kolejno [redacted] **zł** i [redacted] **zł** w pierwszych dwóch latach refundacji.

Wyniki analizy zobrazowano na poniższym wykresie.

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 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS.

Szczegółową strukturę prognozowanych wydatków w dwuletnim okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, w podziale na wyróżnione kategorie kosztowe, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 37. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Rok 1			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rok 2			
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym Akeega	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Kategoria	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący	Różnica
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty monitorowania i diagnostyki	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt dalszego leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki końca życia	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Główną składową wpływu na budżet stanowi refundacja wnioskowanej interwencji. Pozostałe składowe miały dużo mniejszy wpływ na wydatki inkrementalne.

9.3.3 Prognoza liczby leczonych i liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega we wnioskowanym programie lekowym

W kolejnej tabeli przedstawiono prognozy zużycia leku Akeega w scenariuszu nowym wariantu maksymalnego, tj. liczbę nowo włączonych pacjentów do terapii lekiem Akeega, średnioroczną liczbę leczonych pacjentów oraz liczbę zrefundowanych opakowań leku Akeega (łącznie opakowań Akeega 50/500 i Akeega 100/500).

Tabela 38. Prognoza zużycia produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Parametr	Rok 1	Rok 2
Liczba nowo włączonych pacjentów	[redacted]	[redacted]
Średnioroczna liczba leczonych	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań Akeega 50/500	[redacted]	[redacted]
Liczba zrefundowanych opakowań Akeega 100/500	[redacted]	[redacted]

Prognozowana w wariancie maksymalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu Akeega w pierwszych dwóch latach refundacji, dla obu prezentacji leku we wnioskowanym wskazaniu wynosi kolejno [redacted] opakowań.

9.4 Analiza wrażliwości

9.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Akeega.

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 39. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
AW: 1	[redacted]	[redacted]
AW: 2	[redacted]	[redacted]
AW: 3	[redacted]	[redacted]
AW: 4	[redacted]	[redacted]
AW: 5	[redacted]	[redacted]
AW: 6	[redacted]	[redacted]
AW: 7	[redacted]	[redacted]
AW: 8	[redacted]	[redacted]
AW: 9	[redacted]	[redacted]
AW: 10	[redacted]	[redacted]
AW: 11	[redacted]	[redacted]
AW: 12	[redacted]	[redacted]
Wydatki na lek Akeega		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
AW: 1	[redacted]	[redacted]
AW: 2	[redacted]	[redacted]
AW: 3	[redacted]	[redacted]
AW: 4	[redacted]	[redacted]
AW: 5	[redacted]	[redacted]
AW: 6	[redacted]	[redacted]
AW: 7	[redacted]	[redacted]
AW: 8	[redacted]	[redacted]
AW: 9	[redacted]	[redacted]
AW: 10	[redacted]	[redacted]
AW: 11	[redacted]	[redacted]
AW: 12	[redacted]	[redacted]

Na kolejnym wykresie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wykres 14. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS.

Największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano w scenariuszu zakładającym dawkowanie schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem, wariancie przyjmującym udział schematu NIR+AAP w leczeniu pacjentów nieleczonych wcześniej hormonoterapią nowej generacji równy 30% oraz w scenariuszu, w którym testowanie na obecność mutacji BRCA1/2 wykonano u wszystkich chorych. Najmniejszy wpływ na uzyskane wyniki miała zmiana wyceny punktu rozliczeniowego. Wyniki inkrementalne w pierwszym roku horyzontu czasowego zawierały się w zakresie między [redacted] oraz [redacted] w roku drugim.

9.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Akeega.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS.

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Wydatki inkrementalne		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
AW: 1	[redacted]	[redacted]
AW: 2	[redacted]	[redacted]
AW: 3	[redacted]	[redacted]

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	Rok 1	Rok 2
AW: 4	[redacted]	[redacted]
AW: 5	[redacted]	[redacted]
AW: 6	[redacted]	[redacted]
AW: 7	[redacted]	[redacted]
AW: 8	[redacted]	[redacted]
AW: 9	[redacted]	[redacted]
AW: 10	[redacted]	[redacted]
AW: 11	[redacted]	[redacted]
AW: 12	[redacted]	[redacted]
Wydatki na lek Akeega		
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
AW: 1	[redacted]	[redacted]
AW: 2	[redacted]	[redacted]
AW: 3	[redacted]	[redacted]
AW: 4	[redacted]	[redacted]
AW: 5	[redacted]	[redacted]
AW: 6	[redacted]	[redacted]
AW: 7	[redacted]	[redacted]
AW: 8	[redacted]	[redacted]
AW: 9	[redacted]	[redacted]
AW: 10	[redacted]	[redacted]
AW: 11	[redacted]	[redacted]
AW: 12	[redacted]	[redacted]

Na kolejnym wykresie przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS.

Największą różnicę w stosunku do wariantu podstawowego analizy wpływu na budżet płatnika uzyskano w scenariuszu zakładającym dawkowanie schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem, wariancie przyjmującym udział schematu NIR+AAP w leczeniu pacjentów nieleczonych wcześniej hormonoterapią nowej generacji równy 30% oraz w scenariuszu, w którym testowanie na obecność mutacji BRCA1/2 wykonano u wszystkich chorych. Najmniejszy wpływ na uzyskane wyniki miała zmiana wyceny punktu rozliczeniowego. Wyniki inkrementalne w pierwszym roku horyzontu czasowego zawierały się w zakresie między [redacted] zł oraz [redacted] zł w roku drugim.

10 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Akeega ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Akeega ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 41).

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 41. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Akeega.

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

11 Dyskusja i ograniczenia

Celem przeprowadzonej analizy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w ramach programu leczenia dorosłych mężczyzn z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono w horyzoncie dwuletnim obejmującym czas trwania wnioskowanej decyzji refundacyjnej. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] wydatków płatnika o [redacted] **zł** w Roku 1 oraz

[redacted] zł w Roku 2, przy założeniu zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, [redacted].

Punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej w analizie były polskie dane o zapadalności na raka pęcherza moczowego, pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów, ekstrapolowane na horyzont czasowy analizy z przedziału 1999-2019 oraz Map Potrzeb Zdrowotnych ekstrapolowane na horyzont czasowy analizy od 2016 roku. W oszacowaniu odrębnie rozpatrzono populację chorych, którzy nie otrzymywali leczenia hormonalnego nowej generacji z powodu leczenia mCRPC oraz pacjentów, którzy otrzymali leczenie hormonalne nowej generacji we wcześniejszym stopniu zaawansowania choroby (stadium nmCRPC i mHSPC). Liczebność pacjentów leczonych z powodu mCRPC oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów otrzymujących leczenie enzalutamidem i octanem abirateronu, natomiast do oszacowania populacji pacjentów leczonych wcześniej hormonoterapią na etapie nmCRPC lub mHSPC posłużono się danymi publikowanymi przez Departament Gospodarki Lekami oraz wartościami z bazy danych *IQVIA*. Ze względu na fakt, że do terapii schematem NIR+AAP włączani będą pacjenci, u których potwierdzono obecność mutacji BRCA1/2, na podstawie danych literaturowych oraz założeń własnych określono odsetki pacjentów, u których zostaną przeprowadzone badania genetyczne oraz u jakiej części populacji chorych z mCRPC powyższa mutacja występuje. Na tej podstawie obliczono, że liczba pacjentów włączanych do pierwszej linii leczenia mCRPC kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Akeega wyniesie [redacted] w Roku 1 i [redacted] w Roku 2.

Oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika oraz ilość zużywanych w trakcie leczenia zasobów (leków, świadczeń opieki zdrowotnej) oparto na analizie kosztów wykonanej w ramach przeprowadzonej równolegle analizy ekonomicznej (*AE Akeega 2024*), co zapewnia spójność pomiędzy obliczeniami przeprowadzonymi w analizie wpływu na budżet oraz w analizie ekonomicznej.

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w kolejnych podpunktach.

[redacted]

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

[redacted]

Koszty przyjęte w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego

Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały bezpośrednio powiązane z równolegle przeprowadzoną analizą ekonomiczną dla produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem kosztów lekowych ponoszonych zarówno w trakcie pierwszej linii leczenia mCRPC jak i po progresji choroby, koszty świadczeń związanych z leczeniem, w tym podania i diagnostyki, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych jak i opieki końca życia, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają wszelkie koszty związane z leczeniem pacjentów przerzutowym, opornym na kastrację raka gruczołu krokowego w polskim systemie zdrowia.

12 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* (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.

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

Odpowiedzią na wspominane 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 produkt 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 przekaźnictwa 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 niezmienionym poziomie.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Akeega w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, z mutacjami BRCA1/2 u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, wydatki płatnika publicznego [redacted] w stosunku do stanu istniejącego o [redacted] zł w pierwszym i [redacted] zł w drugim roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (wyniki z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka).

Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły względną stabilność uzyskanych wyników – w każdym z testowanych scenariuszy z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją produktu Akeega we wnioskowanej populacji wiąże się z umiarkowanym wzrostem wydatków dla budżetu refundacyjnego NFZ.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładało dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielenia świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy też zasad zmiany diagnostyki.

Wnioskowane objęcie refundacją produktu Akeega w programie leczenia raka gruczołu krokowego pozwoli na rozszerzenie spektrum terapii dostępnych w ramach pierwszej linii leczenia chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z wykrytymi mutacjami BRCA1/2

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

pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana. Biorąc pod uwagę wyższą skuteczność schematu NIR+AAP nad komparatorami, przyczyni się do uzyskania w populacji docelowej dodatkowych korzyści zdrowotnych mierzonych w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Spis Tabel

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Akeega. 17
Tabela 2. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Akeega. 18
Tabela 3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA). 19
Tabela 4. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2023-2026....23
Tabela 5. Udział chorych na mCRPC z obecnością mutacji genu BRCA1/2. 27
Tabela 6. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy. 28
Tabela 7. Oszacowanie ceny jednostkowej apalutamidu i darolutamidu. 29
Tabela 8. Refundacja i liczba pacjentów leczonych apalutamidem oraz darolutamidem z powodu mHSPC i nmCRPC. 30
Tabela 9. Częstości stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z nmCRPC [redacted]. 31
Tabela 10. Liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu nmCRPC lub mHSPC. 32
Tabela 11. Odsetek nowych pacjentów wśród wszystkich pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji. 32
Tabela 12. Liczba nowych pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu mHSPC lub nmCRPC. 33
Tabela 13. Częstość występowania progresji choroby w trakcie terapii NGH. 33
Tabela 14. Udział chorych z obecnością mutacji genu BRCA1/2. 34
Tabela 15. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy. 35
Tabela 16. Liczebność populacji docelowej – wariant podstawowy. 36
Tabela 17. Udziały i liczby pacjentów z mCRPC leczonych w scenariuszu aktualnym. 39
Tabela 18. Udziały i liczby pacjentów z mCRPC leczonych w scenariuszu nowym. 40
Tabela 19. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant minimalny. 40
Tabela 20. Udziały schematów leczenia pacjentów – wariant maksymalny. 41
Tabela 21. Koszty uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej. 42
Tabela 22. Dane wejściowe przyjęte w wariancie podstawowym. 43
Tabela 23. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości. 44
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS. 45
Tabela 25. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS. 47
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS. 48
Tabela 27. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy bez uwzględnienia RSS. 49
Tabela 28. Prognoza zużycia produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). 50
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny z uwzględnieniem RSS. 50

Tabela 30. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny z uwzględnieniem RSS. 51
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS. 52
Tabela 32. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS. 53
Tabela 33. Prognoza zużycia produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). 54
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS. 55
Tabela 35. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS. 56
Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS. 57
Tabela 37. Zestawienie kosztów w podziale na kategorie, wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS. 58
Tabela 38. Prognoza zużycia produktu leczniczego Akeega w scenariuszu nowym (wariant podstawowy). 59
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – wariant z uwzględnieniem RSS. 60
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS. 61
Tabela 41. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Akeega. 64

Spis Wykresów

Wykres 1. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – na podstawie danych KRN. 21
Wykres 2. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – na podstawie danych *MPZ 2018*....22
Wykres 3. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce.....23
Wykres 4. Liczba pacjentów leczonych z powodu mCPRC w ramach programu lekowego B.56 (*statystyki.nfz.gov.pl*)....24
Wykres 5. Liczba nowych pacjentów leczonych z powodu mCPRC w ramach programu lekowego B.56 (*statystyki.nfz.gov.pl*)....25
Wykres 6. Liczebność pacjentów leczonych AA i enzalutamidem w ramach programu lekowego B.56. (*statystyki.nfz.gov.pl*)....26
Wykres 7. Oszacowanie liczby pacjentów leczonych apalutamidem i darolutamidem z powodu nmCRPC i mHSPC. 31
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, z uwzględnieniem RSS.....46
Wykres 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS.....48
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z uwzględnieniem RSS. 51
Wykres 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, nieuwzględniający RSS.....53
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z uwzględnieniem RSS. 56
Wykres 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS. 58
Wykres 14. Wyniki analizy wrażliwości, wariant z RSS. 61
Wykres 15. Wyniki analizy wrażliwości, wariant bez RSS. 63

Piśmiennictwo

Abida 2017 Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, Danila D, Rathkopf D, Morris M, Slovin S, McLaughlin B, Curtis K, Hyman DM, Durack JC, Solomon SB, Arcila ME, Zehir A, Syed A, Gao J, Chakravarty D, Vargas HA, Robson ME, Joseph V, Offit K, Donoghue MTA, Abeshouse AA, Kundra R, Heins ZJ, Penson AV, Harris C, Taylor BS, Ladanyi M, Mandelker D, Zhang L, Reuter VE, Kantoff PW, Solit DB, Berger MF, Sawyers CL, Schultz N, Scher HI. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis Oncol. 2017 Jul;2017:PO.17.00029. doi: 10.1200/PO.17.00029. Epub 2017 May 31. PMID: 28825054; PMCID: PMC5558263.

AE Akeega 2023 Kaczor MP i wsp. Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w leczeniu w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest wskazana. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2023.

AE Kisqali 2017 Rybocyklib (Kisqali®) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza eko-nimiczna HTA Consulting 2018.

AKL Akeega 2023 Kaczor MP i wsp. Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w leczeniu 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/

APD Akeega 2023 Kaczor MP i wsp. Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu) w leczeniu 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.

Chi 2019 Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31. PMID: 31150574.

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: 08.04.2024 r.

de Bono 2019 De Bono, J. S., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S. K., Mehra, N., … Hussain, M. (2019). 847PDCentral, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. Annals of Oncology, 30(Supplement_5). doi:10.1093/annonc/mdz248.004

DGL 01/03/2023	Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023 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 2022 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html
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 01/07/2022	Raport refundacyjny z dnia 01.07.2022 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–kwiecień 2022 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8231.html
DGL 01/08/2023	Raport refundacyjny z dnia 01.08.2023 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–maj 2023 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8447.html
DGL 02/01/2023	Raport refundacyjny z dnia 02.01.2023 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–październik 2022 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html
DGL 02/02/2023	Raport refundacyjny z dnia 02.02.2023 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–listopad 2022 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html
DGL 02/06/2023	Raport refundacyjny z dnia 02.06.2023 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–marzec 2023 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

	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8407.html
DGL 02/08/2022	Raport refundacyjny z dnia 02.08.2022 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–maj 2022 r.
	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html
DGL 02/09/2022	Raport refundacyjny z dnia 02.09.2022 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–czerwiec 2022 r.
	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html
DGL 02/11/2022	Raport refundacyjny 02.11.2022 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–sierpień 2022 r.
	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8281.html
DGL 02/12/2022	Raport refundacyjny z dnia 02.12.2022 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–wrzesień 2022 r.
	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8298.html
DGL 03/04/2023	Raport refundacyjny z dnia 03.04.2023 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 2023 r.
	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8370.html
DGL 03/10/2022	Raport refundacyjny z dnia 03.10.2022 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–lipiec 2022 r.
	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8272.html
DGL 04/05/2023	Raport refundacyjny z dnia 04.05.2023 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–luty 2023 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

	Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8390.html
DGL 06/07/2023	Raport refundacyjny z dnia 06.07.2023 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–kwiecień 2023 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8437.html Data ostatniego dostępu: 16.07.2023 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 programy 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.
DGL 31/10/2023	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2023 r. opublikowany w związku § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 31/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia Dostep on-line: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8496.html Data ostatniego dostępu: 10.11.2023 r.
DGL 62/2023	Zarządzenie Nr 62/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-622023dgl,7647.html
DGL 82/2023	Zarządzenie nr 82/2023/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-822023dgl,7660.html
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
Fizazi 2019	Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):860. PMID: 30763142.

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

George 2020	George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovský 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.
Hussain 2018	Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494; PMCID: PMC8288034.
KRN 2019	Krajowy Rejestr Nowotworów. http://onkologia.org.pl/raporty/
Leith 2022	Leith A, Ribbands A, Kim J, Last M, Barlow S, Yang L, Ghate SR. Real-world homologous recombination repair mutation testing in metastatic castration-resistant prostate cancer in the USA, Europe and Japan. Future Oncol. 2022 Mar;18(8):937-951. doi: 10.2217/fon-2021-1113. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35043687.
Matthew 2018	Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29420164.
Milbury 2022	Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, Sawchyn B, Gjoerup O, Meng W, Skoletsky J, Concepcion AD, Tang Y, Bai X, Dewal N, Ma P, Bailey ST, Thornton J, Pavlick DC, Frampton GM, Lieber D, White J, Burns C, Vietz C. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. PLoS One. 2022 Mar 16;17(3):e0264138. doi: 10.1371/journal.pone.0264138. PMID: 35294956; PMCID: PMC8926248.
MPZ 2018	Mapy Potrzeb Zdrowotnych: https://basiw.mz.gov.pl/mapy-onkologiczne/#tab-2018
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
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.
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 chemioterapia Dostep on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-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 chemioterapia. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172022dgl,7488.html
NFZ 61/2022/DSOZ	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ 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/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-612022dsoz,7523.html
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 programy lekowe. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-72024dgl,7748.html Data ostatnie dostępu: 05.04.2024 r.
NFZ 82/2023/DGL	Zarządzenie nr 82/2023/DGL z dnia 26.05.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp on-line pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-822023dgl,7660.html Data ostatniego dostępu: 15.07.2023 r.
Nibid 2023	Nibid L, Sabarese G, Righi D, Rossi SM, Merlini G, Crucitti P, Vincenzi B, Tonini G, Perrone G. Feasibility of Comprehensive Genomic Profiling (CGP) in Real-Life Clinical Practice. Diagnostics (Basel). 2023 Feb 19;13(4):782. doi: 10.3390/diagnostics13040782. PMID: 36832270; PMCID: PMC9955416.
Shore 2021	Shore N, Ionescu-Ittu R, Yang L, Laliberté F, Mahendran M, Lejeune D, Yu L, Burgents J, Duh MS, Ghate SR. Real-world genetic testing patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncol. 2021 Aug;17(22):2907-2921. doi: 10.2217/fon-2021-0153. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33906368.
UR NFZ 08/2023	Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. Dostęp on-line pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html Data ostatniego dostępu: 14.07.2023 r.
UR NFZ 3/2022	Uchwała Nr 3/2022/IV z dnia 18.03.2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html Data ostatniego dostępu: 17.08.2023 r.
UR NFZ 5/04/2024	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.