



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Nubeqa (darolutamid)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu  
kroowego (ICD-10 C61)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.42.2020

Data ukończenia: 10 grudnia 2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bayer Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bayer Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen Cilag International NV, Astellas Pharma Europe B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Janssen Cilag International NV, Astellas Pharma Europe B.V) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Janssen Cilag International NV, Astellas Pharma Europe B.V).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer Sp. z o.o., Janssen Cilag International NV, Astellas Pharma Europe B.V).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bayer Sp. z o.o., Janssen Cilag International NV, Astellas Pharma Europe B.V) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bayer Sp. z o.o., Janssen Cilag International NV, Astellas Pharma Europe B.V).

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADT</b>	terapia deprivacji androgenów (ang. androgen-deprivation therapy)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APA</b>	apalutamid
<b>APCCC</b>	Advanced Prostate Cancer Consensus Conference
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AR</b>	receptor androgenowy
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASMR</b>	stopień korzyści z leczenia (fr. amelioration du service medical rendu)
<b>ASTRO</b>	American Society for Radiation Oncology
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>AUC</b>	pole powierzchni pod wykresem
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BPI-SF</b>	krótki inwentarz bólu – wersja skrócona (ang. Brief Pain Inventory – Short Form)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCA</b>	analiza kosztów-konsekwencji (ang. cost-consequences analysis)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. castration-resistant prostate cancer)
<b>CTCAE</b>	powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUA</b>	Canadian Urological Association
<b>CUOG</b>	Canadian Uro Oncology Group
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAR</b>	darolutamid
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DRE</b>	badanie palcem przez odbytnicę (ang. digital rectal examination)
<b>EANM</b>	European Association of Nuclear Medicine

<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG PS</b>	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENZ</b>	enzalutamid
<b>EORTC QLQ-PR25</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z rakiem prostaty (ang. The European Quality of Life – 5 Dimensions)
<b>EQ-5D VAS</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z rakiem prostaty z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (ang. The European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analog Scale).
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy & Oncology
<b>ESUR</b>	European Society of Urogenital Radiology
<b>FACT-P</b>	Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>Gl.s.</b>	skala Gleasona (ang. Gleason score)
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HTH</b>	hormonoterapia
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ITC</b>	pośrednie porównanie terapii (ang. indirect treatment comparison)
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>mCRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MFS</b>	przeżycie wolne od przerzutów (ang. metastasis-free survival)
<b>mies.</b>	miesiące
<b>MPZ</b>	mapy potrzeb zdrowotnych
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>nmCRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PCWG2</b>	Prostate Cancer Working Group 2
<b>pERC</b>	pCODR Expert Review Committee
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSA</b>	antygen specyficzny dla prostaty (ang. prostate-specific antigen)
<b>PSA DT</b>	czas podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (ang. prostate-specific antigen doubling time)
<b>PSMA</b>	antygen błony komórkowej komórek stercza (ang. prostate-specific membrane antigen)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. quality of life)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RGK</b>	rak gruczołu krokowego
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RTH</b>	radioterapia
<b>SIOG</b>	International Society of Geriatric Oncology
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SSEs</b>	objawowe zdarzenia kostne (ang. Symptomatic Skeletal Events)
<b>SUO</b>	Society of Urologic Oncology
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>ToT</b>	czas leczenia (ang. Time of Treatment)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	10
2.2. Kompletność dokumentacji .....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48
4.3.	Komentarz Agencji .....	52
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>53</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	63
5.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>66</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	66
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	68
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	72
6.4.	Komentarz Agencji .....	72
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>82</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>83</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>84</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>86</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.10.2020  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.646.2020.14.MN

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] zł
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

---

Wnioskodawca:

Bayer Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 158  
02-326 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.10.2020 r., znak PLR.4500.646.2020.14.MN (data wpływu do AOTMiT 09.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.11.2020 r., znak OT.4331.42.2020.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.11.2020 r. pismem znak BHP/MA/AOTMiT-06/2020 z dnia 20.11.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Analiza kliniczna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Analiza ekonomiczna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Analiza wpływu na budżet. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Analiza racjonalizacyjna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Analiza uzupełniająca. Porównanie pośrednie darolutamidu z apalutamidem i enzalutamidem w populacji dorosłych z nieprzerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, listopad 2020

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Nubeqa, tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337
<b>Kod ATC</b>	L02BB06, Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny
<b>Substancja czynna</b>	darolutamid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka to 600 mg darolutamidu (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. <i>luteinising hormone-releasing hormone</i> , LHRH). Modyfikacja dawki Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia $\geq 3$ . lub niemożliwe do tolerowania działanie niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu lub zmniejszyć dawkę do 300 mg dwa razy na dobę do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić, stosując dawkę 600 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się zmniejszania dawki poniżej 300 mg dwa razy na dobę, ponieważ nie określono skuteczności.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy. Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność in vitro jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe.

Źródło: ChPL Nubeqa

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	27.03.2020 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i> , nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt Nubeqa został dopuszczony do obrotu, jednak podlega dodatkowemu monitorowaniu (▼).

Źródło: ChPL Nubeqa

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nubeqa nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia darolutamidem w ramach programu kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego spełniający poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1)</li> <li>3) 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 kryteriów w pkt. 4)</li> <li>4) progresja choroby określona na podstawie wyników trzech kolejnych badań wykonanych w odstępach przynajmniej tygodniowych, które wykazują wzrost stężenia PSA z udowodnionymi 2 wzrostami o przynajmniej 50% wobec wartości wyjściowej wynoszącej &gt; 2 ng/ml;</li> <li>5) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤10 miesięcy;</li> <li>6) stan sprawności 0-1 według klasyfikacji WHO;</li> <li>7) wiek powyżej 18. roku życia.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.
Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) obecność przerzutów odległych (cecha M1);</li> <li>2) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>3) ciężka niewydolność nerek, ciężka niewydolność wątroby (klasa C wg skali Child – Pugh);</li> <li>4) rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego</li> <li>5) Wcześniejsze leczenie apalutamidem, enzalutamidem lub octanem abirateronu;</li> <li>6) Wcześniejsze leczenie ketokonazolem z powodu raka gruczołu krokowego przez okres dłuższy niż 28 dni;</li> <li>7) niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>8) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>9) napady padaczkowe w wywiadzie lub inne opisane w wywiadzie czynniki predysponujące do ich wystąpienia.</li> </ol>

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na darolutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) wystąpienie przerzutów do kości ocenione za pomocą scyntygrafii i potwierdzone dodatkowym badaniem obrazowym (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny)</li> <li>3) wystąpienie progresji choroby ustalone na podstawie klasyfikacji RECIST;</li> <li>4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego.</li> </ol>
---------------------------------------	--

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Nubeqa jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zgodnie z ChPL, lek Nubeqa w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (lub po kastracji chirurgicznej) jest wskazany do leczenia dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca wskazuje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Nubeqa zgodnie z obecną praktyką utworzona zostanie nowa, odrębna grupa limitowa dla tego leku w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe) (BIA wnioskodawcy, s. 28). Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie propozycji utworzenia nowej grupy limitowej.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Nubeqa ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego B 56 „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.).

Analizy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego (rak stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o >50% ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
- lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako stan kiedy choroba jest niewykrywalna oraz nie

ma dowodów na obecność odległych przerzutów, utrzymywany jest kastracyjny poziom testosteronu, a mimo to czas podwojenia PSA (ang. PSA doubling time, PSADT) wynosi poniżej 10 miesięcy.

Źródło: AUA/ASTRO/SUO 2020, Raport nr OT.4331.69.2019

### Klasyfikacja

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych można wyróżnić następujące grupy:

- dużego ryzyka – PSA >20 ng/ml, ocena w skali Gleasona >8 pkt., zaawansowanie kliniczne T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu),
- małego ryzyka – PSA <10 ng/ml, ocena w skali Gleasona <6 pkt., zaawansowanie kliniczne T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata),
- pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

Źródło: Raport nr OT.4331.69.2019

### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2014 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 12 343 przypadki), a współczynnik umieralności 12,63/100 000 (4 440 zgonów). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Źródło: Raport nr OT.4331.69.2019

### Rokowanie

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem 1-3 lata.

Źródło: Raport nr OT.4331.69.2019

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2015, 2016, 2017, 2018 i 2019 odnotowano odpowiednio 105 069, 113 953, 123 422, 132 653 i 142 804 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C61 rak gruczołu krokowego (wraz z kodami rozszerzającymi).

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: C61 rak gruczołu krokowego (wraz z kodami rozszerzającymi)	105 069	113 953	123 422	132 653	142 804

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z opinią dra hab. n. med. Jakuba Kucharza liczebność pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wynosi ok. 5000 osób w Polsce, gdzie ok. 1000 osób stanowią pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów. Odsetek osób kwalifikujących się do wnioskowanej terapii wg opinii eksperta wynosi 80% z zastrzeżeniem, że w przypadku objęcia refundacją innych leków w tym wskazaniu może to być odpowiednio mniejszy odsetek. Szacunki eksperta klinicznego są zbliżone do wartości przyjętych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (patrz rozdz. 6).

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>
- European Association of Urology (EAU) <https://uroweb.org/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- TripDataBase <https://www.tripdatabase.com/>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <https://kce.fgov.be/en/all-reports>
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <https://www.eortc.org/guidelines/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/>)
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) <https://www.pturol.org.pl/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.11.2020 r. Darolutamid po raz pierwszy został zarejestrowany do zastosowania medycznego w czerwcu 2019 r. przez FDA, zaś w marcu 2020 r. przez EMA. Odnaleziono 9 wytycznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego: wytyczne międzynarodowe Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) z 2019 r., amerykańskie: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2020 r., American Urological Association – American Society for Radiation Oncology – Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO) z 2020 r., American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2017 r., brytyjskie National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2020 r., europejskie: European Association of Urology – European Association of Nuclear Medicine – European Society for Radiotherapy & Oncology – European Society of Urogenital Radiology – International Society of Geriatric Oncology (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG) z 2020 r., European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2020 r., kanadyjskie Canadian Urological Association/Canadian Uro Oncology Group (CUA-CUOG) z 2019 r. oraz polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 r. Wybrano informacje dotyczące postępowania w przypadku nmCRPC. Zaktualizowane wytyczne NICE z 2020 r. nie odnoszą się bezpośrednio do leczenia nmCRPC.

Wszystkie wytyczne opublikowane po rejestracji darolutamidu rekomendują jego stosowanie w połączeniu z ADT lub po obustronnej orchidektomii, w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT >10 miesięcy). Wytyczne kanadyjskie (CUA-CUOG 2019, opracowane przed rejestracją darolutamidu) zalecają stosowanie apalutamidu lub enzalutamidu. Wytyczne opublikowane przed rokiem 2019, w tym polskie, nie zawierają zaleceń dotyczących żadnego z antagonistów receptora androgenowego, jedynie utrzymywanie kastracyjnego poziomu testosteronu oraz obserwację PSA lub chemioterapię, inne leki hormonalne lub radioterapię (zwykle w przypadku pogorszenia stanu pacjenta).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AUA/ASTRO/SUO 2020 (USA) Konflikt interesów:	nmCRPC Rokowanie 1. U pacjentów z nmCRPC lekarze powinni wykonywać seryjne pomiary PSA w odstępach od trzech do sześciu mies. i obliczać PSADT, rozpoczynając od momentu wystąpienia oporności na kastrację. (Zasada kliniczna)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów	2. Lekarze powinni oceniać pacjentów z nmCRPC pod kątem rozwoju przerzutów za pomocą konwencjonalnego obrazowania w odstępach 6-12 mies. (Opinia eksperta)															
	Leczenie															
	1. Klinicyści powinni oferować APA, <b>DAR</b> lub ENZ z kontynuacją ADT pacjentom z nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT >10 mies.). (Silne zalecenie; poziom dowodu klasa A)															
	2. Klinicyści mogą zalecać obserwację z kontynuacją ADT pacjentom z nmCRPC, zwłaszcza pacjentom z niższym ryzykiem (PSADT > 10 mies.) wystąpienia przerzutów. (Zasada kliniczna)															
	3. Lekarze nie powinni oferować systemowej chemioterapii lub immunoterapii pacjentom z nmCRPC poza kontekstem badania klinicznego. (Zasada kliniczna)															
	Poziom dowodów naukowych:															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 551 507 629">Poziom dowodów AUA</th> <th data-bbox="507 551 660 629">Poziom dowodów GRADE</th> <th data-bbox="660 551 1445 629">Definicje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 629 507 667">A</td> <td data-bbox="507 629 660 667">Wysoki</td> <td data-bbox="660 629 1445 667">Wysokie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 667 507 745">B</td> <td data-bbox="507 667 660 745">Średni</td> <td data-bbox="660 667 1445 745">Średnie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych. Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego, ale istnieje ryzyko, że jest on zasadniczo różny.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 745 507 880" rowspan="2">C</td> <td data-bbox="507 745 660 813">Niski</td> <td data-bbox="660 745 1445 813">Zaufanie co do oszacowanego efektu jest ograniczone. Prawdziwe efekty mogą znacznie różnić się od oszacowanych.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 813 660 880">Bardzo niski</td> <td data-bbox="660 813 1445 880">Zaufanie co do oszacowanego efektu jest bardzo niskie. Prawdziwe efekty prawdopodobnie znacznie różnią się od oszacowanych.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów AUA	Poziom dowodów GRADE	Definicje	A	Wysoki	Wysokie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych.	B	Średni	Średnie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych. Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego, ale istnieje ryzyko, że jest on zasadniczo różny.	C	Niski	Zaufanie co do oszacowanego efektu jest ograniczone. Prawdziwe efekty mogą znacznie różnić się od oszacowanych.	Bardzo niski	Zaufanie co do oszacowanego efektu jest bardzo niskie. Prawdziwe efekty prawdopodobnie znacznie różnią się od oszacowanych.	
	Poziom dowodów AUA	Poziom dowodów GRADE	Definicje													
	A	Wysoki	Wysokie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych.													
	B	Średni	Średnie prawdopodobieństwo, że prawdziwe efekty są podobne do oszacowanych. Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego, ale istnieje ryzyko, że jest on zasadniczo różny.													
C	Niski	Zaufanie co do oszacowanego efektu jest ograniczone. Prawdziwe efekty mogą znacznie różnić się od oszacowanych.														
	Bardzo niski	Zaufanie co do oszacowanego efektu jest bardzo niskie. Prawdziwe efekty prawdopodobnie znacznie różnią się od oszacowanych.														
Siła rekomendacji:																
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 920 596 949">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="596 920 876 949">A (wysoka pewność)</th> <th data-bbox="876 920 1155 949">B (średnia pewność)</th> <th data-bbox="1155 920 1445 949">C (niska pewność)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 949 596 1256">Zalecenie silne (znaczną korzyść lub szkodę)</td> <td data-bbox="596 949 876 1256"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń</li> </ul> </td> <td data-bbox="876 949 1155 1256"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul> </td> <td data-bbox="1155 949 1445 1256"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się znaczna;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie (rzadko używane do uzasadnienia silnego zalecenia)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1256 596 1536">Zalecenie średnie (umiarkowana korzyść lub szkodę)</td> <td data-bbox="596 1256 876 1536"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń</li> </ul> </td> <td data-bbox="876 1256 1155 1536"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul> </td> <td data-bbox="1155 1256 1445 1536"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1536 596 1865">Zalecenie warunkowe (korzyść lub szkodę porównywalną z innymi opcjami)</td> <td data-bbox="596 1536 876 1865"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści = ryzyko/obciążenia;</li> <li>najlepsze działanie zależy od indywidualnych okoliczności pacjenta;</li> <li>przyszłe badania raczej nie zmienią zaleceń</li> </ul> </td> <td data-bbox="876 1536 1155 1865"> <ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści = ryzyko/obciążenia;</li> <li>najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnych okoliczności pacjenta;</li> <li>lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul> </td> <td data-bbox="1155 1536 1445 1865"> <ul style="list-style-type: none"> <li>równowaga między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami jest niejasna;</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) porównywalny z innymi opcjami;</li> <li>alternatywne strategie mogą być równie rozsądne;</li> <li>lepsze dowody prawdopodobnie mogą zmienić zalecenie</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	A (wysoka pewność)	B (średnia pewność)	C (niska pewność)	Zalecenie silne (znaczną korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się znaczna;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie (rzadko używane do uzasadnienia silnego zalecenia)</li> </ul>	Zalecenie średnie (umiarkowana korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	Zalecenie warunkowe (korzyść lub szkodę porównywalną z innymi opcjami)	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści = ryzyko/obciążenia;</li> <li>najlepsze działanie zależy od indywidualnych okoliczności pacjenta;</li> <li>przyszłe badania raczej nie zmienią zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści = ryzyko/obciążenia;</li> <li>najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnych okoliczności pacjenta;</li> <li>lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>równowaga między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami jest niejasna;</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) porównywalny z innymi opcjami;</li> <li>alternatywne strategie mogą być równie rozsądne;</li> <li>lepsze dowody prawdopodobnie mogą zmienić zalecenie</li> </ul>
Poziom dowodów	A (wysoka pewność)	B (średnia pewność)	C (niska pewność)													
Zalecenie silne (znaczną korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest znaczny;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się znaczna;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie (rzadko używane do uzasadnienia silnego zalecenia)</li> </ul>													
Zalecenie średnie (umiarkowana korzyść lub szkodę)	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, a przyszłe badania prawdopodobnie nie zmienią zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) jest umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści &gt; ryzyko/obciążenia (lub odwrotnie);</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) wydaje się umiarkowany;</li> <li>dotyczy większości pacjentów w większości przypadków, ale lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>													
Zalecenie warunkowe (korzyść lub szkodę porównywalną z innymi opcjami)	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści = ryzyko/obciążenia;</li> <li>najlepsze działanie zależy od indywidualnych okoliczności pacjenta;</li> <li>przyszłe badania raczej nie zmienią zaleceń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>korzyści = ryzyko/obciążenia;</li> <li>najlepsze działanie wydaje się zależeć od indywidualnych okoliczności pacjenta;</li> <li>lepsze dowody mogą zmienić zalecenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>równowaga między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami jest niejasna;</li> <li>zysk netto (lub szkoda netto) porównywalny z innymi opcjami;</li> <li>alternatywne strategie mogą być równie rozsądne;</li> <li>lepsze dowody prawdopodobnie mogą zmienić zalecenie</li> </ul>													
Praktyka kliniczna	oświadczenie o świadczeniu, które zostało powszechnie uzgodnione przez urologów lub innych klinycystów, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej															
Opinia ekspercka	oświadczenie, osiągnięte w drodze konsensusu panelu, oparte na doświadczeniu klinicznym członków, wiedzy i ocenie, na które mogą istnieć dowody w literaturze medycznej															



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>APA, <b>DAR</b> lub ENZ (w skojarzeniu z ADT) powinny być rozważone jako opcja dla mężczyzn z M0 (ocenionym w badaniach obrazowych) CRPC i wysokim ryzykiem progresji (I, B).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p>
<p><b>NCCN 2020 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów*</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące M0 CRPC</u></p> <p>Jeśli nie ma dowodów na obecność odległych przerzutów w badaniach obrazowych, należy kontynuować ADT, żeby utrzymać kastracyjny poziom testosteronu (&lt;50 ng/dl).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSADT &gt;10 mies – obserwacja (preferowana) lub inna HTH drugiej linii;</li> <li>• PSADT ≤10 mies – APA (kat. 1)/ <b>DAR</b> (kat. 1)/ ENZ (kat. 1)/ inna HTH drugiej linii.</li> </ul> <p>Jeśli PSA nie wzrasta – należy utrzymać dotychczasową terapię i kontynuować monitoring.</p> <p>Jeśli PSA wzrasta – należy powtórzyć obrazowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak przerzutów (M0) – należy zmienić lub utrzymać dotychczasową terapię i kontynuować monitoring;</li> <li>• przerzuty (M1) – należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi CRPC z przerzutami.</li> </ul> <p><u>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</u></p> <p><i>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</i></p> <p><i>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</i></p>
<p><b>EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2019 aktualizacja 2020 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów**</p>	<p>Pacjentom z M0 CRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów należy zaoferować APA, <b>DAR</b> lub ENZ. (siła rekomendacji: silna)</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie <a href="https://uroweb.org/guidelines/">www.https://uroweb.org/guidelines/</a></i></p>
<p><b>APCCG 2019 (Świat)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Pacjenci z M0 CRPC (nmCRPC)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dla większości pacjentów z CRPC i rosnącym PSA bez przerzutów udokumentowanych w poprzednich obrazach, 58% panelistów głosowało za PSMA PET/TK, 39% głosowało za TK i/ lub scyntyografią kości, a 3% głosowało za MRI całego ciała bez PET. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi)</li> <li>2. W przypadku bezobjawowych pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC; brak przerzutów udokumentowanych w poprzednich badaniach obrazowych), którzy są na ADT, mają podwyższony poziom PSA i mają czas podwojenia PSA ≤10 mies., 14% panelistów głosowało za wykonaniem obrazowania, gdy PSA jest &lt;1 ng/ml, 26% głosowało za wykonaniem obrazowania, gdy PSA wynosi ≥1, ale ≤2 ng/ml, 41% głosowało za wykonaniem obrazowania, gdy PSA wynosi &gt;2, ale ≤10 ng/ml, a 19% nie używałoby bezwzględnych wartości PSA jako wskazówek do wykonywania obrazowania. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi)</li> <li>3. Ogółem 60% panelistów stwierdziło, że nie jest właściwe ekstrapolowanie danych z badań SPARTAN, PROSPER i ARAMIS na zastosowanie abirateronu w nmCRPC (M0 CRPC), podczas gdy 40% stwierdziło, że jest to właściwe. Dwie osoby wstrzymały się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi)</li> <li>4. W leczeniu większości pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC), u których PSA wynosi ≥2 ng/ml, a czas podwojenia PSA wynosi ≤10 mies., 4% panelistów głosowało na APA, 16% na <b>DAR</b>, 4% na ENZ, 62% głosowało na któregośkolwiek z tych trzech antagonistów AR, 5% głosowało na abirateron, 2% głosowało na sterydy, a 7% nie stosowałoby dodatkowej terapii, ale kontynuowałoby wyłącznie ADT. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi, ale łącznie 86% głosowało na antagonistę AR [APA, <b>DAR</b> lub ENZ])</li> <li>5. Ogółem 86% panelistów stwierdziło, że nie jest właściwe ekstrapolowanie danych z badań ARAMIS, PROSPER i SPARTAN na leczenie pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC) i PSADT &gt;10 mies., natomiast 14% stwierdziło, że jest to właściwe. Jedna osoba wstrzymała się od głosu. (Konsensus co do braku ekstrapolacji danych ARAMIS, PROSPER i SPARTAN na pacjentów z czasem podwojenia PSA &gt;10 mies.)</li> <li>6. W przypadku pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC), nieleczonym guzem pierwotnym, potwierdzoną miejscową chorobą i brakiem objawów choroby poza gruczołem krokowym, 46% panelistów głosowało za radykalną terapią miejscową zamiast terapii systemowej u większości pacjentów, 42% głosowało za radykalną terapią miejscową zamiast terapii systemowej u mniejszości (u wybranych) pacjentów, a 12% głosowało przeciw</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>radikalnej terapii miejscowej zamiast terapii systemowej. Jedna osoba wstrzymała się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi)</p> <p>7. W przypadku pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC), u których potwierdzono nawrót choroby w okolicy prostaty i brak objawów choroby poza okolicą prostaty oraz którzy przeszli wcześniej radykalną prostatektomię, ale nie poddali się wcześniej miejscowej radioterapii, 54% panelistów głosowało za radioterapią ratunkową nad terapią systemową u większości pacjentów 32% głosowało za radioterapią ratującą nad terapią systemową u mniejszości (u wybranych) pacjentów, a 14% przeciw radioterapii ratującej nad terapią systemową. Nie było głosów wstrzymujących się. (Brak konsensusu dla żadnej podanej odpowiedzi)</p> <p>8. Podczas leczenia pacjentów z nmCRPC (M0 CRPC) inhibitorem szlaku AR (APA, DAR lub ENZ), 49% panelistów głosowało za zmianą leczenia poza ADT (z wyłączeniem zmian leczenia z powodu toksyczności), gdy pacjenci spełniają co najmniej dwa z poniższych kryteria: wzrost PSA (zgodnie z kryteriami PCWG3), występowanie przerzutów i progresja objawów. Pozostali paneliści głosowali za zmianą leczenia na podstawie występowania samych przerzutów (34%), samego wzrostu PSA (7%), samej progresji objawowej (4%) lub tylko wtedy, gdy pacjenci spełniają wszystkie trzy kryteria (6%). Cztery osoby wstrzymały się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi)</p> <p>9. W przypadku monitorowania leczenia pacjentów z nmCRPC, którzy otrzymują leczenie inhibitorem szlaku AR (APA, DAR lub ENZ), 35% panelistów głosowało za obrazowaniem wyjściowym, a następnie monitorowaniem samego PSA z dalszym obrazowaniem przy progresji, 35% głosowało za obrazowaniem wyjściowym z obrazowaniem kontrolnym w 6–12 mies. lub najlepszą odpowiedzią, po którym następuje monitorowanie samego PSA z dalszym obrazowaniem przy progresji, a 30% głosowało za obrazowaniem wyjściowym i obrazowaniem kontrolnym co 3–6 mies. Dwie osoby wstrzymały się od głosu. (Brak konsensusu dla żadnej opcji odpowiedzi)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: APCCC różni się od procesów opracowywania wytycznych, ponieważ nie narzuca ekspertom żadnych reguł dowodowych, gdy rozważają oni pytania. W związku z tym metodologia uwzględniła to, co myślą eksperci, a nie to, co wskazują dowody. Zauważono, że niektóre wyniki głosowania z APCCC 2019 wskazały obszary konsensusu, w których brakuje dowodów potwierdzających z aktualnej literatury. Ponieważ pytania zadawane w APCCC są bardzo istotne w codziennej praktyce klinicznej, zwrócono szczególną uwagę, że sam fakt, że eksperci są zgodni, nie oznacza, że mają rację. Chociaż niniejszy raport zawiera to, co myślą dziś eksperci w tej dziedzinie, powinien być interpretowany i włączany do praktyki klinicznej z taką samą dokładnością, jaką otrzymałby każdy inny ważny artykuł, oraz ze świadomością, że konsensus nie stanowi ani nie zastępuje dowodów.</i></p>
<p><b>CUA-CUOG 2019 (Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące nmCRPC</u></p> <p>1. ADT należy kontynuować w nmCRPC. Stosowanie antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji (tj. bikalutamid, flutamid itp.) powinno zostać przerwane, jeśli pacjenci otrzymują te leki (poziom 3, zalecenie stanowcze).</p> <p>2. Mężczyznom z nmCRPC wysokiego ryzyka, zdefiniowanym jako PSADT &lt;10 mies., z szacowaną długością życia dłuższą niż pięć lat, należy zaproponować APA lub ENZ (poziom 1, zalecenie stanowcze).</p> <p>3. U mężczyzn z nmCRPC wysokiego ryzyka, którzy nie mogą zostać poddani lub odmawiają zaakceptowanych terapii, można podjąć próbę obserwacji lub zastosowania antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji (poziom 3, słabe zalecenie).</p> <p>4. W przypadku mężczyzn z nmCRPC, którzy nie są uważani za grupy wysokiego ryzyka, można podjąć próbę obserwacji lub wtórnego leczenia hormonalnego (poziom 3, słabe zalecenie).</p> <p>5. Pacjentów nieleczonych z powodu nmCRPC należy poddawać regularnym badaniom obrazowym co 6-12 mies. w zależności od PSADT (poziom 3, słabe zalecenie).</p> <p><i>Poziom dowodów: poziomy są wprowadzone przez International Consultation on Urologic Disease (ICUD)/zmodyfikowany przez WHO system klasyfikacji Oxford Center for Evidence-Based Medicine</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: każde zalecenie opisują słowa mocny lub słaby (w oparciu o zmodyfikowaną metodologię GRADE)</i></p>
<p><b>ASCO 2017 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>HTH drugiej linii u mężczyzn nieotrzymujących CTH z CRPC: wstępna opinia kliniczna ASCO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U mężczyzn, u których rozwija się CRPC pomimo kastracyjnego poziomu testosteronu, powinno się ciągle utrzymywać stan kastracyjny.</li> <li>• Nie ma danych przemawiających za stosowaniem HTH drugiej linii u mężczyzn z CRPC M0, którzy wcześniej nie otrzymywali CTH, u których występuje niskie ryzyko wystąpienia przerzutów (niskie ryzyko definiuje się jako niski poziom PSA i powolny czas podwojenia PSA).</li> <li>• Pacjentom nieleczonym wcześniej CTH z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (krótki czas lub prędkość podwojenia PSA) można zaproponować HTH drugiej linii obniżając wartości PSA lub spowalniając tempo wzrostu, najlepiej w ramach badań klinicznych, jeśli to możliwe, po dyskusji z pacjentem na temat ograniczonych dowodów naukowych, potencjalnych szkód, korzyści, kosztów i preferencji pacjentów.</li> <li>• Ocena PSA co 4-6 mies. powinna być przeprowadzana u mężczyzn, u których rozwinię się CRPC i nie mają radiograficznych dowodów przerzutów (M0 CRPC) oraz krótkiego czasu lub szybkości podwojenia PSA. Jeśli poziom PSA rośnie, należy rozważyć sprawdzenie poziomu testosteronu w surowicy.</li> <li>• Ocena PSA co 3 mies. jest zalecana u mężczyzn, u których rozwija się CRPC z krótkim czasem podwojenia PSA, szybkością lub radiologicznymi cechami przerzutów (M1 CRPC).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów: nie podano</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Siła rekomendacji: jeśli nie zaznaczono inaczej, rekomendacje są oparte na formalnym konsensusie Panelu Ekspertów
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Leczenie – ogólne zasady i rokowanie</u></p> <p>Wybór metody leczenia RGK zależy od stopnia jego zaawansowania oraz od oczekiwanej długości życia (wiek i choroby współistniejące). Leczenie radykalne (chirurgiczne) ma zastosowanie jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0), u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat. Leczenie napromienianiem — teleterapia i/lub brachyterapia — ma zastosowanie u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+). Wybór metody radykalnej RTH powinien być poprzedzony przedstawieniem choremu wad i zalet każdej z metod. Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest HTH, polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka. Podstawą tego leczenia jest androgenozależność RGK. HTH ma zastosowanie u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii radykalnej — spowalnia rozwój choroby, ale nie prowadzi do wyleczenia. HTH jest stosowana także w skojarzeniu z RTH radykalną, ponieważ zwiększa jej skuteczność. Niektórych chorych można początkowo objąć ścisłą obserwacją (oznaczanie stężenia PSA co 3 miesiące, ocena DRE nie rzadziej niż co 6 mies.) i zastosować u nich leczenie radykalne lub paliatywną HTH po stwierdzeniu progresji raka, co nie pogarsza rokowania i przyczynia się do poprawy jakości życia. Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny, określane obecnie mianem raka opornego na wytrzebienie, czyli kastrację, castration-resistant) występuje hormonooporność — wówczas stosuje się paliatywną CTH, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub RTH przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.</p> <p>Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się powikłaniami leczenia u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć.</p> <p>Aktywna obserwacja jest proponowana u chorych z najniższym ryzykiem progresji (cT1-2a, PSA &lt;10 ng/ml, Gl.s. &lt;7, maksymalnie 2 biopsje pozytywne z zajęciem &lt;50% preparatu). Co 1-2 lata wykonuje się DRE, oznaczenie PSA i ponowną biopsję, a radykalne leczenie miejscowe jest podejmowane po stwierdzeniu progresji (np. krótki czas do podwojenia stężenia PSA, zwiększenie wskaźnika Gleasona, &gt;2 biopsje pozytywne lub zajęcie &gt;50% preparatu).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

\* – <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=597>

\*\* – <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

**ARAMIS** – badanie RCT zastosowanie darolutamidu w nmCRPC; **PROSPER** – badanie RCT zastosowanie enzalutamidu w nmCRPC;

**SPARNTAN** – badanie RCT zastosowanie apalutamidu w nmCRPC

Skróty: **ADT** – terapia deprywacji androgenów (ang. *androgen deprivation therapy*); **APA** – apalutamid; **APCCC** – *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*; **AR** – receptor androgenowy; **ASCO** – *American Society of Clinical Oncology*; **ASTRO** – *American Society for Radiation Oncology*; **AUA** – *American Urological Association*; **CRPC** – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. *castration-resistant prostate cancer*); **CTH** – chemioterapia; **CUA** – *Canadian Urological Association*; **CUOG** – *Canadian Uro Oncology Group*; **DAR** – darolutamid; **DRE** – badanie palcem przez odbytnicę (ang. *digital rectal examination*); **EANM** – *European Association of Nuclear Medicine*; **EAU** – *European Association of Urology*; **ENZ** – enzalutamid; **ESMO** – *European Society for Medical Oncology*; **ESTRO** – *European Society for Radiotherapy & Oncology*; **ESUR** – *European Society of Urogenital Radiology*; **Gl.s.** – skala Gleasona (ang. *Gleason score*); **GRADE** – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*; **HTH** – hormonoterapia; **mies.** – miesiące; **NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*; **nmCRPC** – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*); **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); **PSA** – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate-specific antigen*); **PSADT** – czas podwojenia antygeny specyficzny dla prostaty (ang. *prostate-specific antigen doubling time*); **PSMA** – antygen błony komórkowej komórek stercza (ang. *prostate-specific membrane antigen*); **PTOK** – Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; **RGK** – rak gruczołu krokowego; **RTH** – radioterapia; **SIORG** – *International Society of Geriatric Oncology*; **SUO** – *Society of Urologic Oncology*; **TK** – tomografia komputerowa

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna (odsetek pacjentów stosujących to blisko 100%, wyłączając niewielki odsetek pacjentów niewyrażających zgody na kastrację farmakologiczną/chirurgiczną)</li> <li>- enzalutamid (leczenie nierefundowane)</li> <li>- apalutamid (leczenie nierefundowane)</li> </ul>

Ekspert	dr hab. n. med. Jakub Kucharz Klinika Nowotworów Układu Moczowego, Narodowy Instytut Onkologii Im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Technologia najtańsza	- Kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna
Technologia najskuteczniejsza	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Aktualnie brak refundowanego, efektywnego leczenia dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów. Pacjenci kontynuują deprywację androgenową.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Objęcie refundacją nowych terapii o udowodnionej skuteczności.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	W przypadku stosowania zgodnie z zaleceniami nie dostrzegam potencjalnych problemów.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę ryzyka nadużyć/niewłaściwego zastosowania.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Korzyść z zastosowania darolutamidu stwierdzono we wszystkich analizowanych podgrupach.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Korzyść z zastosowania darolutamidu stwierdzono we wszystkich analizowanych podgrupach.
Inne uwagi	Korzyści w odniesieniu do MFS u chorych z opornym na kastrację rakiem stercza bez przerzutów z wysokim ryzykiem ich wystąpienia wykazano dla darolutamidu, enzalutamidu oraz apalutamidu. W przypadku objęcia refundacją pozostałych terapii wybór leczenia powinien być oparty m.in. o profil działań niepożądanych leku. W związku z powyższym potencjalna liczba chorych otrzymujących dany lek będzie mniejsza niż podana w punkcie 1 (ze względu na tożsame wskazania nastąpi podział grupy chorych).

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.10.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 11), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach refundacji aptecznej:
  - agonści/analogi GnRH – goserelina, leuprorelina, tryptorelina;
  - antagonści GnRH – degarelik;
  - antyandrogeny – octan cyproteronu, flutamid;
- w programie lekowym B.56.:
  - enzalutamid;
  - octan abirateronu;
  - dichlorek radu Ra-223;
- w ramach katalogu chemioterapii:
  - antyandrogeny – bikalutamid.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO	WDŚ (zł)
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</b>								
<b>129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę</b>								
<b>Goserelina</b>								
Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	477,36	501,23	525,64	525,60	ryczałt	9,00
Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	151,20	158,76	175,20	175,20	ryczałt	3,20
Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	155,95	163,75	180,19	175,20	ryczałt	8,19
Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	467,86	491,25	515,66	515,66	ryczałt	8,96
Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	232,20	243,81	260,25	175,20	ryczałt	88,25
Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	773,63	812,31	836,72	525,60	ryczałt	320,08
<b>Leuprorelina</b>								
Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	598,18	628,09	653,34	563,14	ryczałt	99,80
Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz. napel.)	05909990634057	1128,73	1185,17	1223,19	1126,29	ryczałt	116,10
Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075768	255,73	268,52	285,27	187,71	ryczałt	100,76
Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246	190,08	199,58	216,33	187,71	ryczałt	31,82
Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	517,21	543,07	568,33	563,14	ryczałt	14,79
<b>Tryptorelina</b>								
Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	559,44	587,41	612,67	563,14	ryczałt	59,13
Diphereline SR 3,75 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	270,00	283,50	299,94	175,20	ryczałt	127,94
<b>237.0, Leki przeciwnowotworowe - antagoniści hormonów i leki zbliżone - degareliks</b>								

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ (zł)	CHB (zł)	CD (zł)	WLF (zł)	PO	WDŚ (zł)
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	1496,29	1571,10	1619,24	1619,24	ryczałt	9,48
Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp-strz. rozp.	05909990774852	498,71	523,65	549,24	549,24	ryczałt	3,20
<b>131.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antyandrogeny o budowie niesteroidowej</b>								
<b>Flutamid</b>								
Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	30 szt. (1 but. po 30 szt.)	05909990941612	17,23	18,09	23,22	21,46	bezpłatny do limitu	1,76
Apo-Flutam, tabl. powł., 250 mg	90 szt. (1 but. po 90 szt.)	05909990941629	51,84	54,43	64,37	64,37	bezpłatny do limitu	0,00
Flutamid Egis, tabl., 250 mg	100 szt. (5 blist. po 20 szt.)	05909990139217	54,00	56,70	67,25	67,25	bezpłatny do limitu	0,00
<b>71.0, Hormony płciowe - antyandrogeny o budowie steroidowej</b>								
<b>Octan cyproteronu</b>								
Androcur, tabl., 50 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990657476	39,56	41,54	49,62	42,46	30%	19,90
Androcur, tabl., 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	05909990657483	88,56	92,99	106,14	106,14	30%	31,84
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego B.56.</b>								
<b>1168.0, Enzalutamid</b>								
Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg	112 kaps.	05909991080938	13296,96	13961,81	-	13961,81	bezpłatny	0
<b>1121.0, Octan abirateronu</b>								
Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991307080	13392,00	14061,60	-	14061,60	bezpłatny	0
<b>1170.0, Dichlorek radu Ra-223</b>								
Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	05908229300176	20335,32	21352,09	-	21352,09	bezpłatny	0
<b>Leki stosowane w ramach chemioterapii</b>								
<b>1002.0, Bicalutamidum</b>								
Bicalutamide Accord, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990851188	18,36	19,28	-	19,28	bezpłatny	0
Bicalutamide Polpharma 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	05909990052981	53,99	56,69	-	53,87	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	05909990697427	156,71	164,55	-	161,61	bezpłatny	0
Binabic, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909990696963	51,30	53,87	-	53,87	bezpłatny	0

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż we wskazaniu ICD-10: C61 rak gruczołu krokowego (wraz z kodami rozszerzającymi) spośród leków stosowanych w terapii deprivacji androgenów najczęściej stosowanymi lekami były te zawierające substancję czynną leuprorelina.

**Tabela 9. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi oraz u których zastosowano co najmniej jedną z nich, we wskazaniu rak gruczołu kluczowego (IDC-10 C61)**

Substancja czynna	Liczba leczonych pacjentów				
	2015	2016	2017	2018	2019
goserelina	9 491	11 535	11 186	12 907	64
leuprorelina	27 229	28 516	25 855	23 967	101
tryptorelina	13 134	16 448	19 062	20 655	95
degareliks	817	1 337	1 402	1 273	4
co najmniej jedna z ww. substancji czynnych	46 464	49 393	51 722	53 431	261

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ADT	<i>Złotym standardem leczenia nieprzerzutowego hormonowrażliwego zaawansowanego raka gruczołu krokowego jest terapia deprivacji androgenowej (ADT), w postaci orchidektomii lub terapii agonistami/antagonistami LHRH. W Polsce obie formy leczenia są finansowane ze środków publicznych. Spośród leków z grupy agonistów/analogów LHRH refundowane są: goserelina, leuprorelina i tryptorelina. Ponadto w niektórych przypadkach, w szczególności w sytuacji gdy wymagane jest szybkie obniżenie stężenia testosteronu, zastosowanie znajduje antagonistą LHRH – degareliks – który również jest finansowany ze środków publicznych.</i>	Wybór komparatora uznano za prawidłowy.  Wymienione technologie stanowią aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu.  Podejście jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej.
APA + ADT	<i>W przypadku wystąpienia oporności na kastrację, manifestującej się progresją biochemiczną, bez dowodów na obecność przerzutów, aktualne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie antyandrogenów drugiej generacji, tj. DAR, ENZ lub APA w połączeniu z kontynuacją ADT. Terapia ta zalecana jest u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów określonym na podstawie PSADT wynoszącym ≤10 miesięcy. Siła powyższych rekomendacji jest wysoka, co oznacza, że zostały one opracowane na podstawie wysokiej jakości dowodów naukowych, w których wykazano skuteczność i bezpieczeństwo tych terapii. Historycznie, zanim zarejestrowano pierwszy z leków z grupy antyandrogenów drugiej generacji, w przypadku wystąpienia oporności na kastrację istniała możliwość zastosowania maksymalnej blokady androgenowej polegającej na dodaniu do ADT leku z grupy antyandrogenów pierwszej generacji np. bikalutamidu. Jednak wytyczne podają w wątpliwość zasadność stosowania takiej terapii, gdyż związana jest ona ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych i pogorszeniem jakości życia bez wyraźnego wpływu na OS. Obecnie wspomniany schemat leczenia został wyparty nowocześniejszymi i bezpieczniejszymi lekami, takimi jak DAR, ENZ i APA. Niemniej żaden z wymienionych nowoczesnych leków nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w populacji docelowej, zatem ich stosowanie w warunkach polskich jest ograniczone i nie stanowi standardu postępowania.  W ostatnim czasie AOTMiT wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do finansowania APA w populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszych analiz HTA. Na tej podstawie można wnioskować, że lek ten w niedalekiej przyszłości będzie refundowany i dostępny dla pacjentów w Polsce. Agencja do chwili złożenia wniosku nie odniosła się do finansowania ENZ w analizowanej populacji docelowej. Aktualnie w Polsce u pacjentów z nmCRPC stosuje się przewlekłe leczenie ADT połączone z obserwacją, a zmiana leczenia następuje w chwili wystąpienia przerzutów.</i>	Szczegółowy opis znajduje się pod tabelą.

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał terapię deprivacji androgenowej (ADT) oraz dodatkowo niefinansowany ze środków publicznych apalutamid w skojarzeniu z ADT. Agencja w piśmie ws. uzupełnień dot. minimalnych wymagań znak OT.4331.42.2020.BK.2 wskazała, iż w ramach analiz należałoby uwzględnić także

enzalutamid (ENZ) oraz octan abirateronu. Wnioskodawca zaznaczył, iż octan abirateronu nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w związku z czym nie będzie technologią alternatywną dla darolutamidu (DAR), co ostatecznie uznano za prawidłowe uzasadnienie.

Zgodnie z ChPL, ENZ jest wskazany do stosowania w trzech przypadkach:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. *castration-resistant prostate cancer*, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn;
- leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.

Pierwsze wymienione wskazanie jest analogiczne do wskazania wnioskowanego dla DAR.

Wszystkie wytyczne kliniczne opublikowane po roku 2018 wymieniają ENZ (data pierwszej rejestracji przez FDA 2012 r., data pierwszej rejestracji przez EMA 2013 r., aktualizacja – rejestracja nowego wskazania 2018 r.) obok APA (data pierwszej rejestracji przez FDA 2018 r., data pierwszej rejestracji przez EMA 2019 r.) i DAR (data pierwszej rejestracji przez FDA 2019 r., data pierwszej rejestracji przez EMA 2020 r.) jako substancje zalecane, w skojarzeniu z ADT (ciągłe utrzymywanie kastracyjnego poziomu testosteronu), w populacji chorych na nmCRPC

Biorąc pod uwagę powyższe, wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, przedstawił uzupełnienie analiz, w którym zaprezentowano porównanie darolutamidu względem apalutamidu i enzalutamidu w oparciu o trzy rejestracyjne badania randomizowane III fazy, porównujące niesteroidowe antyandrogeny drugiej generacji (DAR, APA, ENZ) w skojarzeniu z ADT względem placebo w skojarzeniu z ADT w populacji nmCRPC. Wnioskodawca stwierdził, iż analiza homogeniczności wskazuje na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami w istotnych aspektach, takich jak sposób przeprowadzenia badania i charakterystyka wyjściowa pacjentów, co powoduje, że wnioskowanie na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa ww. skojarzeń „*byłoby obciążone znacznego stopnia niepewnością, bez żadnej wartości dla podejmowania decyzji refundacyjnych. Wniosek ten znajduje potwierdzenie w analizie przeprowadzonej przez kanadyjską agencję CADTH na potrzeby oceny zasadności refundacji DAR. Agencja z uwagi na heterogeniczność badań i brak możliwości ich skorygowania, nie zdecydowała się na wnioskowanie o względną skuteczności i bezpieczeństwie DAR, APA i ENZ na podstawie porównania pośredniego, które uznana za niewiarygodne*”.

Agencja HAS również dokonała oceny darolutamidu względem apalutamidu i enzalutamidu, podobnie stwierdzono brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego. Niemniej jednak oba leki uznano za komparatory ze względu na analogiczne wskazanie.



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej jest *ocena skuteczności i bezpieczeństwa darolutamidu (DAR) dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.*

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.	Populacja inna niż wskazana.	–
<b>Interwencja</b>	Darolutamid w dawce 600 mg 2x dziennie w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej deprivacji androgenów (ADT) w przypadku pacjentów niepoddanych obustronnej orchidektomii.	Interwencja inna niż wskazana.	–
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADT w postaci kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej, z ewentualnym zastosowaniem placebo (PLC) w celu zaślepienia podawania darolutamidu;</li> <li>Apalutamid (APA) w dawce 240 mg/dobę w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niepoddanych obustronnej orchidektomii.</li> </ul>	Inne niż wskazane.	W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca uwzględnił w analizie klinicznej dodatkowy komparator w postaci enzalutamidu
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności: przeżycie wolne od przerzutów (MFS), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej, czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego (SSE), czas do progresji PSA, odpowiedź PSA, czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty, czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, jakość życia.</p> <p>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.</p>	Inne niż wskazane.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujące DAR (+ADT) względem ADT (<math>\pm</math> PLC);</li> <li>• Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez, umożliwiające przeprowadzenie porównania DAR względem APA w sposób bezpośredni lub pośredni;</li> <li>• Przeglądy systematyczne odnoszące się do ocenianej interwencji;</li> <li>• Badania dotyczące skuteczności praktycznej (real world data, RWD).</li> </ul>	Inne niż wskazane.	–
Inne kryteria	Uwzględnione zostały dowody naukowe bez względu na formę publikacji, w tym: abstrakty konferencyjne, postery, publikacje uzupełniające do badań, raporty z badań klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski;</li> <li>• Przeglądy systematyczne opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.</li> </ul>	–

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library, rejestrach badań klinicznych (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), a także na stronach towarzystw naukowych stronach raportujących wyniki badań klinicznych (FDA, EMA). Jako datę wyszukiwania podano 25 lutego 2020 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25 listopada 2020 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy opublikowanych przed datą złożenia wniosku.

Po dacie złożenia wniosku odnaleziono publikację Fizazi 2020 przedstawiającą dodatkowe wyniki z głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (ARAMIS) oraz opracowanie wtórne w postaci metaanalizy Kumar 2020 (patrz rozdz. 4.2.2.1.).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące darolutamid z placebo (ARAMIS) i jedno badanie dotyczące komparatora porównujące apalutamid z placebo (SPARTAN). Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca włączył do analizy klinicznej rejestracyjne badanie randomizowane porównujące enzalutamid z placebo (PROSPER).

Wnioskodawca włączył także 5 opracowań wtórnych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo darolutamidu we wnioskowanej populacji: Hird 2020, Liu 2020, Di Nunno 2019, Ryan 2019 oraz Roviello 2019.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej darolutamidu w analizowanej populacji.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania pierwotne</b>			
<b>DAR+ADT</b>			
<p><b>ARAMIS</b> (Fizazi 2019, Shore 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Orion Pharma, Bayer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe;</li> <li>- dwuramienne;</li> <li>- randomizowane III fazy;</li> <li>- podwójnie zaślepienie;</li> <li>- hipoteza: <i>superiority</i>;</li> <li>- okres obserwacji:               <ul style="list-style-type: none"> <li>o analiza główna: Me = 17,9 m-ca</li> <li>o analiza końcowa: Me = 29,1 m-ca:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ DAR = 25,8 m-ca</li> <li>✓ PLC = 11,6 m-ca</li> <li>✓ PLC→DAR (<i>cross-over</i>) = 11,0 m-cy</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- interwencje: DAR: 600 mg 2x dziennie + kontynuacja terapii ADT z zastosowaniem agonisty lub antagonisty LHRH PLC: 2x dziennie + kontynuacja terapii ADT z zastosowaniem agonisty lub antagonisty LHRH</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego),</li> <li>- zdiagnozowany CRPC zdefiniowany jako wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach przeprowadzonych w odstępach min. 1 tygodnia, przy czym ostatni pomiar należy wykonać min. 4 tygodnie po zakończeniu terapii antyandrogenowej, o ile była stosowana,</li> <li>- kastracyjny poziom testosteronu <math>&lt; 1,7</math> nmol/l (50 ng/dl) na etapie selekcji do badania lub na pierwszej wizycie, uzyskany w wyniku leczenia agonistą lub antagonistą GnRH lub po kastracji chirurgicznej (u pacjentów bez kastracji chirurgicznej należy kontynuować leczenie agonistą lub antagonistą GnRH),</li> <li>- czas do podwojenia PSA <math>\leq 10</math> m-cy oraz PSA <math>&gt; 2</math> ng/ml na etapie selekcji,</li> <li>- stopień sprawności 0-1 wg ECOG,</li> <li>- stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>- Wyn ki ALT i AST <math>\leq 2,5</math> razy GGN (górną granicą normy), bilirubina całkowita <math>\leq 1,5</math> razy GGN, kreatynina <math>\leq 2</math> razy GGN na etapie selekcji</li> <li>- stosowanie antykoncepcji (prezerwatywy) oraz powstrzymanie się od dawstwa nasienia w trakcie badania oraz 3 m-ce po zakończeniu,</li> <li>- zgoda na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność lub historia radiograficznie udokumentowanych przerzutów lub wykrywalna choroba w stadium przerzutowym przez zaślepienie odczyt centralny w ciągu 42 dni przed rozpoczęciem badania (dopuszczalna była obecność miedniczych węzłów chłonnych <math>&lt; 2</math> cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty),</li> <li>- stosowanie estrogenów, inhibitorów 5<math>\alpha</math>-reduktazy (finasterydu, dutasterydu) lub inhibitorów receptora androgenowego (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu, octanu cyproteronu) co najmniej 28 dni przed selekcją do badania,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od przerzutów (MFS, ang. <i>metastasis-free survival</i>)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS),</li> <li>- przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>- czas do progresji bólu,</li> <li>- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego,</li> <li>- czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej,</li> <li>- czas do pierwszej inwazyjnej procedury związanej z rakiem prostaty,</li> <li>- czas do wdrożenia kolejnej terapii przeciwnowotworowej,</li> <li>- czas do progresji PSA,</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- wcześniejsza chemioterapia lub immunoterapia w leczeniu raka prostaty, z wyjątkiem terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej zakończone &gt;2 lata przed randomizacją.</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=1 509):</u>            DAR+ADT: 955            PLC+ADT: 554</p>	
<b>APA+ADT</b>			
<p><b>SPARTAN</b>            (Small 2019, Saad 2018, Smith 2019)  <u>Źródło finansowania:</u>            Aragon Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p>- wielośrodkowe;            - dwuramienne;            - randomizowane III fazy;            - podwójnie zaślepione;            - hipoteza: <i>superiority</i>;            - okres obserwacji:              o analiza główna: Me = 20,3 m-ce              o analiza końcowa: Me = 52 m-ce            - interwencje:            APA: 240 mg 1x dziennie + kontynuacja terapii ADT            PLC: 1x dziennie + kontynuacja terapii ADT</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego) z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów zdefiniowanym jako czas podwojenia PSA <math>\leq 10</math> m-cy,</li> <li>- zdiagnozowany CRPC zdefiniowany jako wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach przeprowadzonych w odstępach min. 1 tygodnia, skutkujący 2 wzrostami powyżej 50% od wartości nadir, z ostatnią wartością PSA <math>&gt; 2</math> ng/ml pomimo terapii ADT,</li> <li>- kastracyjny poziom testosteronu (<math>&lt; 50</math> ng/dl) utrzymujący się w okresie 4 tyg. przed randomizacją i trakcie badania,</li> <li>- stabilne dawki leków zapobiegających utracie masy kostnej u pacjentów aktualnie leczonych przez min. 4 tyg. przed randomizacją,</li> <li>- pacjenci leczeni antyandrogenami I-szej generacji (m.in. b kalutamid, flutamid, nilutamid) musieli przejść etap wymywania leków (<i>wash-out</i>) przez 4 tyg. przed randomizacją oraz stwierdzono u nich dalszy postęp choroby (wzrost PSA) po zakończeniu okresu wymywania,</li> <li>- zaprzestanie stosowania inhibitorów 5<math>\alpha</math>-reduktazy, estrogenów i innych terapii przeciwnowotworowych co najmniej 4 tyg. przed randomizacją,</li> <li>- min. 4 tyg. odstępu między poważną operacją lub radioterapią a randomizacją,</li> <li>- stopień sprawności 0-1 wg ECOG,</li> <li>- ustąpienie wszystkich ostrych toksycznych skutków wcześniejszych terapii lub zabiegów chirurgicznych przed randomizacją (całkowite lub do 1 stopnia nasilenia),</li> <li>- funkcje narządów w zakresie określonym w protokole badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność odległych przerzutów, w tym przerzuty do OUN, zajęcie kręgosłupa lub opon mózgowych. Dopuszczalna obecność miedniczych</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od przerzutów (MFS, ang. <i>metastasis-free survival</i>)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS),</li> <li>- przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>- czas do wystąpienia przerzutu</li> <li>- czas do wystąpienia progresji objawów,</li> <li>- czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej,</li> <li>- czas do progresji PSA,</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>węzłów chłonnych &lt;2 cm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty, - wcześniejsza chemioterapia nowotworu prostaty z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej/neoadjuwantowej.</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=1 207):</u> APA+ADT: 806 PLC+ADT: 401</p>	
<b>ENZ+ADT</b>			
<p><b>PROSPER</b> (Hussain 2018, Tombal 2019) <u>Źródło finansowania:</u> Medivation, Astellas Pharma</p>	<p>- wielośrodkowe; - dwuramienne; - randomizowane III fazy; - podwójnie zaślepienie; - hipoteza: <i>superiority</i>; - okres obserwacji:   o analiza główna (Me):     ✓ ENZ = 18,5 m-ca (analiza bezpieczeństwa: Me= 18,0 m-cy)     ✓ PLC = 15,1 m-ca (analiza bezpieczeństwa: Me= 11,1 m-ca) - interwencje: ENZ: 160 mg 1x dziennie (dozwolona redukcja dawki do 120 lub 80 mg na dzień) + kontynuacja terapii ADT PLC: 1x dziennie + kontynuacja terapii ADT</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mężczyźni ≥18 r.ż.,</li> <li>- potwierdzony patologicznie lub cytologicznie rak gruczołu krokowego (bez różnicowania neuroendokrynnego, raka sygnetowatokomórkowego lub raka drobnokomórkowego),</li> <li>- leczenie agonistą lub antagonistą GnRH lub obustronna kastracja chirurgiczna ,</li> <li>- wzrost PSA mimo kastracyjnego poziomu testosteronu ≤1,73 nmol/l (50 ng/dl) na etapie selekcji do badania,</li> <li>- bezobjawowy rak prostaty,</li> <li>- wzrost stężenia PSA w 3 oznaczeniach przeprowadzonych w odstępach min. 1 tygodnia,</li> <li>- PSA &gt;2 ng/ml na etapie selekcji do badania (w przypadku wcześniejszej terapii inh bitorem androgenowym, stężenie PSA musi być oznaczone min. 4 tyg. od ostatniej dawki inh bitora)</li> <li>- czas do podwojenia PSA ≤10 m-cy</li> <li>- brak przerzutów oceniany na podstawie TK lub MRI (w przypadku tkanek miękkich) lub scyntygrafii (w przypadku chorób kości) (dopuszczalna była obecność miedniczych węzłów chłonnych &lt;15 mm w osi krótkiej poniżej rozwidlenia aorty),</li> <li>- stopień sprawności 0-1 wg ECOG,</li> <li>- stosowanie antykoncepcji (prezerwatyw) w trakcie badania oraz 3 m-ce po zakończeniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie estrogenów, inhibitorów 5α-reduktazy (finasterydu, dutasterydu), inhibitorów receptora androgenowego (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu, octanu cyproteronu), steroidów (prednizonu i innych), terapii biologicznych stosowanych w terapii raka prostaty (szczepionek, immunoterapii, przeciwciał monoklonalnych) w czasie 4 tygodni przed selekcją do badania,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie chemioterapii cytotoksycznej w</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od przerzutów (MFS, ang. <i>metastasis-free survival</i>)</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS),</li> <li>- czas do progresji PSA,</li> <li>- czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej,</li> <li>- czas do rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego,</li> <li>- progresja bólu,</li> <li>- jakość życia,</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>leczeniu raka prostaty, aminoglutetymidu, ketokonazolu, octanu abirateronu, enzalutamidu lub dowolnego badanego leku, który działa hamująco na receptor androgenowy lub syntezę androgenów,</p> <p>- podejrzenie przerzutów do mózgu lub aktywnej choroby mózgu i rdzenia kręgowego.</p> <p><u>Liczba pacjentów (N=1 401):</u>            ENZ+ADT: 933            PLC+ADT: 468</p>	
<b>Badania wtórne</b>			
<p><b>Hird 2020</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>- przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library</p> <p>- metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy III</p> <p>- analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>- zastosowane interwencje: APA, ENZ, DAR, PLC w skojarzeniu z ADT</p>	<p>- pacjenci z nmCRPC</p> <p>- liczba pacjentów n=4 117 (łącznie liczebność populacji pochodząca z 3 badań)</p>	<p>- mediana przeżycia wolnego od przerzutów (MFS),</p> <p>- mediana przeżycia całkowitego (OS),</p> <p>- progresja PSA,</p> <p>- zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia.</p>
<p><b>Liu 2020</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            Brak informacji</p>	<p>- przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library</p> <p>- metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>- analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>- zastosowane interwencje: denosumab, ENZ, APA, DAR, atrasentan, zibotentan, bikalutamid+dutasteryd, bikalutamid, PLC</p>	<p>- pacjenci z nmCRPC</p> <p>- liczba pacjentów n=8 177 (łącznie liczebność populacji pochodząca z 8 badań)</p>	<p>- mediana przeżycia wolnego od przerzutów (MFS),</p> <p>- mediana przeżycia całkowitego (OS),</p> <p>- progresja PSA,</p> <p>- zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Di Nunno 2019</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            Autorzy publikacji zgłosili brak występowania konfliktu interesów</p>	<p>- przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, Scopus, doniesienia konferencyjne</p> <p>- metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy III, opublikowane w okresie 1 stycznia 2010 – 16 lutego 2019</p> <p>- analiza danych: ilościowa</p> <p>- zastosowane interwencje: APA, ENZ, DAR, PLC w skojarzeniu z ADT</p>	<p>- pacjenci z nmCRPC i/lub PSADT &lt;10 mies.</p> <p>- liczba pacjentów n=4 117 (łącznie liczebność populacji pochodząca z 3 badań)</p>	<p>- mediana przeżycia wolnego od przerzutów (MFS),</p> <p>- mediana przeżycia całkowitego (OS),</p> <p>- zdarzenia niepożądane 3. stopnia.</p>
<p><b>Ryan 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>- przeszukane bazy: PubMed</p> <p>- metodyka badań włączonych do przeglądu: brak ograniczeń</p> <p>- analiza danych: ilościowa</p> <p>- zastosowane interwencje: ADT / ADT w skojarzeniu z: ENZ, octanem abirateronu, APA, DAR</p>	<p>- pacjenci z mCRPC / nmCRPC leczeni ADT</p> <p>- liczba pacjentów n=33</p>	<p>- zdarzenia niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym</p>
<p><b>Roviello 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Autorzy publikacji zgłosili brak występowania konfliktu interesów</p>	<p>- przeszukane bazy: PubMed, Cochrane Library, doniesienia konferencyjne (ASCO)</p> <p>- metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy II/III</p> <p>- analiza danych: ilościowa i jakościowa</p> <p>- zastosowane interwencje: DAR, APA, ENZ</p>	<p>- pacjenci z nmCRPC</p> <p>- liczba pacjentów n=4 117 (łącznie liczebność populacji pochodząca z 3 badań)</p>	<p>- mediana przeżycia wolnego od przerzutów (MFS),</p> <p>- mediana przeżycia całkowitego (OS),</p> <p>- progresja PSA,</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>

Szczegółowy opis badań ARAMIS i SPARTAN znajduje się w Aneksie B AKL wnioskodawcy, natomiast opis opracowań wtórnych w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy. Badanie PROSPER nie było włączone do przeglądu

systematycznego wnioskodawcy, a jedynie wykorzystane do zestawienia wyników przeprowadzonego w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Biorąc pod uwagę fakt, iż badanie to dotyczy jednego z komparatorów, tj. enzalutamidu, oraz że jego wyniki zostały uwzględnione w ramach niniejszej AKL, postanowiono przedstawić szczegółową charakterystykę ww. badania.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań randomizowanych ARAMIS oraz SPARTAN metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędów (bias) na podstawie narzędzia RoB 2. Ocena badań przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji. Dodatkowo, w ramach odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników badań ARAMIS i SPARTAN z randomizowanym badaniem PROSPER, aczkolwiek nie przeprowadzono oceny jakości tego badania, w związku z czym analitycy Agencji przeprowadzili ww. ocenę we własnym zakresie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędów wg Cochrane

Oceniany element	ARAMIS	SPARTAN	PROSPER
Ryzyko błędów wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędów wynikające z braku danych dotyczących wyników końcowych	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędów wynikające z pomiarów punktów końcowych	niskie	niskie	niskie
Ryzyko błędów wynikające z selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędów	niskie	niskie	niskie

Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR II, zgodnie z którą pewność ogólną przeglądów systematycznych Hird 2020 oraz Roviello 2019 określono jako niską, natomiast przeglądów Liu 2020, Di Nunno 2019, Ryan 2019 jako krytycznie niską. Ocena opracowań wtórnych przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):

- W badaniu ARAMIS u części pacjentów w momencie randomizacji występowały przerzuty odległe (kryterium wykluczenia z badania), które zostały zidentyfikowane dopiero podczas retrospektywnej weryfikacji dokumentacji medycznej w trakcie trwania badania. W związku z powyższym oprócz analizy głównej konieczne było przeprowadzenie analizy dodatkowej z cenzorowaniem pacjentów, u których już w momencie włączenia do badania stwierdzono przerzuty odległe (DAR: 50 pacjentów, PLC: 39 pacjentów) (...);
- Pacjenci zrandomizowani do grupy PLC+ADT, po zakończeniu fazy zaślepienia badania, mieli możliwość rozpoczęcia terapii DAR+ADT (cross-over). Nie miało to wpływu na wyniki analizy głównej dla pierwszorzędnego punktu końcowego, dla którego dane zbierano wyłącznie w fazie zaślepienia. Mogło natomiast mieć wpływ na ocenę niektórych drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności OS, przy czym powyższa zmiana związana była z poprawą efektów terapii w grupie PLC, tym samym zmniejszając różnicę pomiędzy DAR+ADT a PLC+ADT;
- W badaniu ARAMIS wyniki oznaczenia PSA nie były zaślepienie, z tego względu część pacjentów, u których nastąpił wzrost PSA przerywało przedwcześnie terapię (przed wystąpieniem przerzutów). Sytuacja ta obserwowana była u 24,5% pacjentów w grupie stosującej PLC i u 9,2% u pacjentów z grupy DAR (...);
- Obserwowano różnicę w jednym z kryteriów włączenia i wykluczenia do programu lekowego i badania ARAMIS odnoszącego się do definicji oporności na kastrację, która w badaniu ARAMIS jest pozbawiona zapisów dotyczących konieczności 50% wzrostu stężenia PSA powyżej wartości nadir.

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu PROPSEER dotyczącym enzalutamidu, podobnie jak w badaniu ARAMIS, u części pacjentów stwierdzono przerzuty w momencie randomizacji (2,6% badanych), aczkolwiek dla analizy pierwszorzędnego punktu końcowego (MFS) pacjenci ci zostali cenzurowani.

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):**

- *Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DAR+ADT z APA+ADT, dlatego rozpatrywano możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera, jednakże ze względu na istotną heterogeniczność badań w zakresie licznych czynników uzyskane wyniki obciążone są dużą niepewnością, a wnioskowanie na tej podstawie – nieuprawnione. W związku z powyższym porównanie obu interwencji (DAR+ADT, APA+ADT) w ramach analizy przeprowadzono w sposób opisowy.*

**Komentarz analityka Agencji**

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza homogeniczności wykazała różnice w zakresie sposobu przeprowadzenia badań (w badaniu SPARTAN wyniki stężenia PSA podlegały zaślepieniu, natomiast w badaniu ARAMIS nie, co mogło spowodować częstsze przerywanie terapii), charakterystyki wyjściowej pacjentów (m.in. różny odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0 w skali ECOG, różna mediana czasu od diagnozy, różna mediana wyjściowego stężenia PSA) oraz sposobu oceny punktów końcowych. Dodatkowo wykazano znaczne rozbieżności w wynikach w grupach kontrolnych, tj. PLC+ADT.

- *Nie odnaleziono badań porównawczych w warunkach aktualnej praktyki klinicznej.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki z badania porównującego enzalutamid z placebo (PROSPER). Również w tym przypadku nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na znaczną heterogeniczność badań. Biorąc pod uwagę powyższe wnioskodawca zestawiał wyniki wszystkich badań, tj. ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER.
- Jako podstawową technologię alternatywną dla darolutamidu wnioskodawca wskazał terapię deprivacji androgenów (ADT). We włączonych do przeglądu systematycznego badaniach terapia ADT była stosowana w obu ramionach badania, tj. w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej, zatem przeprowadzone porównanie odnosiło się do placebo, nie zaś do ADT. Warto jednak podkreślić, że terapię ADT należy kontynuować jednocześnie z terapią darolutamidem, apalutamidem czy też enzalutamidem, a więc wnioskowana technologia lekowa jest niejako terapią dodaną i nie zastąpi stosowania ADT.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****DAR+ADT vs PLC+ADT**

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania ARAMIS było przeżycie wolne od przerzutów (MFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności co nastąpi wcześniej).



**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów (MFS)**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR + ADT		PLC + ADT		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	
<b>Analiza bez cenzurowania*</b>							
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	ARAMIS	17,9	955	40,4 (34,3; NO)	554	18,4 (15,5; 22,3)	<b>0,41 (0,34; 0,50)</b> p<0,001
<b>Analiza z cenzurowaniem*</b>							
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	ARAMIS	17,9	955	40,5 (35,8; NO)	554	22,1 (18,3; 25,8)	<b>0,36 (0,29; 0,44)</b> p<0,001

NO – nie osiągnięto

\*Cenzurowanie dotyczyło danych pacjentów, u których stwierdzono przerzuty w momencie randomizacji

W badaniu ARAMIS w grupie przyjmującej darolutamid w porównaniu do grupy przyjmującej placebo wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od przerzutów dla mediany obserwacji 17,9 miesiąca, zarówno w analizie bez jak i z cenzurowaniem danych pacjentów.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie: przerzut lub zgon**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR+ADT	PLC+ADT	RR (95% CI)	NNT/RD (95% CI)	
			n/N (%)	n/N (%)			
Ogółem (przerzut lub zgon)	ARAMIS	17,9	221/955 (23,1)	216/554 (39,0)	<b>0,59 (0,51; 0,69)</b>	<b>NNT = 7 (5; 10)</b>	
Przerzut			ogółem	180/955 (18,8)	197/554 (35,6)	<b>0,53 (0,45; 0,63)</b>	<b>NNT = 6 (5; 9)</b>
			w <i>baseline</i> *	50/955 (5,2)	39/554 (7,0)	<b>0,74 (0,50; 1,12)</b>	<b>RD = -0,02 (-0,04; 0,01)</b>
			po <i>baseline</i> *	130/955 (13,6)	158/554 (28,5)	<b>0,48 (0,39; 0,59)</b>	<b>NNT = 7 (6; 10)</b>
Zgon			41/955 (4,3)	19/554 (3,4)	1,25 (0,73; 2,13)	<b>RD = 0,01 (-0,01; 0,03)</b>	

\*Część pacjentów po ocenie wyników badań obrazowych retrospektywnie zostało zaklasyfikowanych jako mających przerzuty w momencie randomizacji (*baseline*)

W badaniu ARAMIS w grupie stosującej darolutamid w porównaniu do grupy przyjmującej placebo odnotowano istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów, u których wystąpił przerzut (ogółem oraz w momencie randomizacji i po niej). W grupie stosującej DAR odnotowano wyższy odsetek zgonów względem grupy PLC, aczkolwiek wynik ten nie był istotny statystycznie.

Pozostałe wyniki przedstawione w badaniu ARAMIS obejmowały następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas do progresji bólu, czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do pierwszej inwazyjnej procedury związanej z rakiem prostaty, czas do wdrożenia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do progresji PSA oraz jakość życia. Szczegółowe wyniki przedstawiają tabele poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT dla pozostałych punktów końcowych**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR + ADT		PLC + ADT		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	
Przeżycie całkowite (OS)	ARAMIS	17,9	955	NO (44,5; NO)	554	NO (NO; NO)	<b>0,71 (0,50; 0,99)</b> p=0,045

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR + ADT		PLC + ADT		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI) (mies.)	N	Mediana (95% CI) (mies.)	
		29,1	955	NO ( )	554	NO ( )	<b>0,69 (0,53; 0,88)</b> <b>p=0,003</b>
Przeżycie wolne od progresji (PFS)*			955	36,8 (32,9; NO)	554	14,8 (11,8; 18,4)	<b>0,38 (0,32; 0,45)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Czas do progresji PSA			955	33,1 (25,9; NO)	554	7,3 (3,9; 7,4)	<b>0,13 (0,11; 0,16)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty		17,9	955	NO (NO; NO)	554	NO (NO; NO)	<b>0,39 (0,25; 0,61)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej			955	NO	554	NO	<b>0,33 (0,23; 0,47)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Czas do progresji bólu			955	40,3 (33,2; 41,2)	554	25,4 (19,1; 29,6)	<b>0,65 (0,53; 0,79)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej		17,9	955	NO (NO; NO)	554	38,2 (35,6; 41,9)	<b>0,43 (0,31; 0,60)</b> <b>p&lt;0,001</b>
		29,1	955	NO (bd)	554	NO (bd)	<b>0,58 (0,44; 0,76)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego		17,9	955	NO (NO; NO)	554	NO (NO; NO)	<b>0,43 (0,22; 0,84)</b> <b>p=0,01</b>
		29,1	955	NO	554	NO	<b>0,48 (0,29; 0,82)</b> <b>p=0,005</b>

NO – nie osiągnięto

\* Bez cenzurowania przerzutów w *baseline*.

W badaniu ARAMIS w grupie przyjmującej darolutamid w porównaniu do grupy otrzymującej placebo wykazano statystycznie istotne dłuższe: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji PSA oraz istotny statystycznie dłuższy czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty, czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej i czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego.

W celu oceny jakości życia zastosowano następujące kwestionariusze:

- Krótki inwentarz bólu – wersja skrócona (BPI-SF, ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*) – jest to narzędzie służące do oceny stopnia nasilenia objawów bólowych oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie. Oceny dokonuje się w skali od 0 do 10, gdzie im wyższy wynik tym większe nasilenie/uciążliwość bólu;
- Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) – kwestionariusz składający się z 27 ogólnych pytań (FACT-G) odnoszących się do dobrostanu fizycznego, społecznego i rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz z 12 pytań szczegółowych, specyficznych dla raka prostaty (FACT-P). Wynik mieści się w przedziale od 0 do 156 punktów, gdzie im wyższa wartość tym lepsza ocena jakości życia;
- Kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z rakiem prostaty (EORTC-QLQ-PR25, ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) – kwestionariusz składający się z 25 pytań oceniających nasilenie objawów jelitowych, objawów związanych z leczeniem hormonalnym, nietrzymaniem moczu, aktywnością seksualną, funkcjami seksualnymi oraz objawami urologicznymi. Objawy związane z rakiem gruczołu krokowego oceniane są w 4-stopniowej skali, w której im wyższy wynik tym większe dolegliwości;
- Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (EQ-5D, ang. *The European Quality of Life – 5 Dimensions*) – narzędzie umożliwiające ocenę jakości życia w różnych jednostkach chorobowych. Składa się z 5 domen odnoszących się do ruchomości, samoobsługi, zwykłych aktywności, bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji ocenianych w 3-stopniowej skali (od 1 do 3), gdzie wyższy wynik

oznacza większe nasilenie objawów. Na podstawie kwestionariusza oblicza się stopień użyteczności w przedziale -1 do 1, gdzie -1 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 0 oznacza stan równy śmierci, natomiast 1 oznacza najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. Kwestionariusz umożliwia ocenę samopoczucia w skali od 0 do 100 (im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia) za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-5D VAS, ang. *The European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analog Scale*).

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT dla oceny jakości życia**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR + ADT		PLC + ADT		MD (95% CI)
			N	AUC, średnia (95% CI)	N	AUC, średnia (95% CI)	
Uciążliwość bólu w skali BPI-SF	ARAMIS	17,9	955	1,1 (1,0; 1,3)	554	1,3 (1,2; 1,4)	<b>-0,2 (-0,3; -0,1)</b>
Nasilenie objawów bólu w skali BPI-SF			955	1,3 (1,1; 1,4)	554	1,4 (1,3; 1,6)	<b>-0,2 (-0,3; -0,1)</b>
Jakość życia w skali FACT-P (ogółem)			955	112,9 (111,8; 114,0)	554	111,6 (110,5; 112,7)	<b>1,3 (0,4; 2,1)</b>
Jakość życia w skali FACT-P (podskala dla raka prostaty)			955	32,4 (31,9; 32,9)	554	31,8 (31,3; 32,2)	<b>0,6 (0,3; 1,0)</b>
Jakość życia w skali EORTC-QLQ-PR25			955	23,7 (22,4; 25,0)	554	26,4 (25,1; 27,8)	<b>-2,7 (-3,8; -1,7)</b>
Jakość życia w skali EQ-5D-3L			955	0,8 (0,8; 0,8)	554	0,8 (0,8; 0,8)	0,01 (-0,00; 0,02)
Jakość życia w skali EQ-5D-3L VAS			955	73,3 (72,1; 74,4)	554	72,7 (71,5; 73,9)	0,6 (-0,3; 1,5)

AUC – pole powierzchni pod wykresem - średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; MD – różnica średnich

Ocena punktów końcowych dotyczących jakości życia pacjentów wykazała istotnie statystycznie mniejsze nasilenie oraz uciążliwość bólu mierzonych w skali BPI-SF w grupie stosującej darolutamid względem grupy stosującej placebo. Wykazano także istotną statystycznie lepszą jakość życia w grupie stosującej darolutamid względem grupy placebo mierzoną w skalach FACT-P oraz EORTC-QLQ-PR25.

### **DAR+ADT vs APA+ADT vs ENZ+ADT**

**Tabela 18. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności klinicznej dla porównań DAR+ADT vs PLC+ADT; APA+ADT vs PLC+ADT i ENZ+ADT vs PLC+ADT (źródło: uzupełnienie analiz przekazane przez wnioskodawcę, str. 10)**

Punkt końcowy	ARAMIS (DAR, N=955; PLC, N=554)		SPARTAN (APA, N=806; PLC, N=401)		PROSPER (ENZ, N=933; PLC, N=468)	
	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR+ADT vs PLC+ADT HR/RR (95% CI)	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	APA+ADT vs PLC+ADT HR/RR (95% CI)	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	ENZ+ADT vs PLC+ADT HR/RR (95% CI)
MFS (mies.), mediana	17,9	40,4 vs 18,4 <b>HR=0,41 (0,34; 0,50)*</b> <b>p &lt;0,001</b>	20,3	40,5 vs 16,2 <b>HR=0,28 (0,23; 0,35)</b> <b>p &lt;0,001</b>	ENZ: 18,5 PLC: 15,1	36,6 vs 14,7 <b>HR=0,29 (0,24; 0,35)</b> <b>p &lt;0,001</b>
	17,9	40,5 vs 22,1 <b>HR=0,36 (0,29; 0,44)**</b> <b>p &lt;0,001</b>				
OS (mies.), mediana	17,9	NO vs NO <b>HR=0,71 (0,50; 0,99)</b> <b>p=0,045</b>	20,3	NO vs 39,0 HR=0,70 (0,47; 1,04) p=0,07	ENZ: 23,8 PLC: 23,0	NO vs NO HR=0,80 (0,58; 1,09) p=0,15
			41,0	NO vs NO <b>HR=0,75 (0,59; 0,96)</b> <b>p=0,0197</b>	bd^	NO vs NO HR =0,83 (0,65; 1,06) p=0,13

Punkt końcowy	ARAMIS (DAR, N=955; PLC, N=554)		SPARTAN (APA, N=806; PLC, N=401)		PROSPER (ENZ, N=933; PLC, N=468)	
	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	DAR+ADT vs PLC+ADT HR/RR (95% CI)	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	APA+ADT vs PLC+ADT HR/RR (95% CI)	Okres obserwacji (mediana) (mies.)	ENZ+ADT vs PLC+ADT HR/RR (95% CI)
	29,1	NO vs NO HR=0,69 (0,53; 0,88) p=0,003	52,0	73,9 vs 59,9 HR=0,78 (0,64; 0,96) p=0,0161	48	67,0 vs 56,3 HR=0,73 (0,61; 0,89) p=0,001
PFS (mies.), mediana (95% CI)	17,9	36,8 vs 14,8 HR=0,38 (0,32; 0,45) p <0,001	20,3	40,5 vs 14,7 HR=0,29 (0,24; 0,36) p <0,001	bd	bd
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej (mies.), mediana	17,9	NO vs 38,2 HR=0,43 (0,31; 0,60) p <0,001	20,3	NO vs NO HR=0,44 (0,29; 0,66) p <0,0001	ENZ: 22,0 PLC: 19,4	NO vs 39,7 HR =0,38 (0,28; 0,51) p<0,0001
	29,1	NO vs NO HR=0,58 (0,44; 0,76) p <0,00004	41,0	NO vs NO HR=0,60 (0,45; 0,80) <sup>^^</sup>	bd <sup>^</sup>	NO vs 45,4 HR=0,44 (0,34; 0,55) p<0,0001
			52,0	NO vs NO HR=0,63 (0,49; 0,81) p=0,0002	48	NO vs NO HR=0,54 (0,44; 0,67) <sup>^^</sup>
Czas do progresji PSA (mies.), mediana	17,9	33,2 vs 7,3 HR=0,13 (0,11; 0,16) p <0,001	20,3	NO vs 3,7 HR=0,06 (0,05; 0,08) <sup>^^</sup>	ENZ: 18,4 PLC: 11,1	37,2 vs 3,9 HR=0,07 (0,05; 0,08) p<0,0001
Odpowiedź PSA (zmniejszenie PSA o ≥50% względem baseline) (% pacjentów)	17,9	84% vs 8% RR=10,29 (7,76; 13,63) <sup>^^</sup>	20,3	90% vs 2% RR=39,97 (20,94; 76,28) <sup>^^</sup>	ENZ: 18,4 PLC: 11,1	76% vs 2% RR=32,47 (18,09; 58,28) p<0,0001

NO – nie osiągnięto

\*analiza bez cenzurowania

\*\*analiza z cenzurowaniem

^wyn k dla daty odcięcia: 31. maja 2018 r.

^^brak danych dla wartości p

Zestawienie wyników z trzech randomizowanych badań, tj. ARAMIS (DAR vs PLC), SPARTAN (APA vs PLC) oraz PROSPER (ENZ vs PLC) wykazało istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od przerzutów w grupach stosujących DAR, APA oraz ENZ w porównaniu do grup stosujących PLC. W analizie ostatecznej dla OS również wykazano istotne statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupach stosujących DAR, APA oraz ENZ względem PLC. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach, terapie DAR+ADT, APA+ADT oraz ENZ+ADT wykazują istotną statystycznie różnicę względem PLC, na korzyść DAR, APA i ENZ.

### Wyniki opracowań wtórnych (źródło: rozdz. 9 AKL wnioskodawcy)

#### Hird 2020

Metaanaliza wyników 3 badań wskazuje, że terapia lekami z grupy nowych niesteroidowych antyandrogenów przyczynia się do uzyskania istotnych statystycznie korzyści klinicznych w odniesieniu do MFS, OS, PFS (PSA). Wynik analizy w podgrupach wskazuje na większą korzyść z leczenia niesteroidowymi antyandrogenami u mężczyzn z ECOG 0 w porównaniu z chorymi z ECOG 1. W porównaniu pośrednim metodą Bayesa wykazano, że w odniesieniu do MFS terapia APA z 56% prawdopodobieństwem stanowi opcję preferowaną, drugą z kolei jest terapia ENZ (z 44% prawdopodobieństwem uzyskania korzyści), z kolei DAR stanowi trzecią w kolejności opcję terapeutyczną. W odniesieniu do OS wykazano 44%, 41% i 15% szansę, że kolejno APA, DAR i ENZ przyczynią się do uzyskania korzyści klinicznej. W odniesieniu do AE 3. i 4. stopnia terapia DAR z 61% prawdopodobieństwem stanowiła opcję preferowaną.

#### Liu 2020

Leki z grupy antyandrogenów II generacji (DAR, APA i ENZ) przyczyniają się do wydłużenia MFS w porównaniu PLC. Wyniki analizy SUCRAa wskazują, że z 80% i 78% prawdopodobieństwem APA i ENZ są lekami preferowanymi, podczas gdy DAR był drugim z kolei najlepszym wyborem w tej populacji pacjentów. Wyniki metaanalizy wskazują, że leki z grupy antyandrogenów II generacji przyczyniają się do istotnej korzyści

odnoszącej się do OS (HR = 0,74 [0,61; 0,91]) w porównaniu z PLC. W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa, żaden z leków nie był związany z wyższym prawdopodobieństwem SAE i AE stopnia 3 lub 4.

#### Di Nunno 2019

Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie nowych terapii hormonalnych prowadzi do znacznej poprawy MFS w populacji ogólnej nmCRPC oraz we wszystkich analizowanych podgrupach. Obserwuje się ponadto korzyści ze stosowania nowych terapii hormonalnych w odniesieniu do OS, jednakże konieczne są wyniki dla dłuższego okresu obserwacji w celu potwierdzenia tej hipotezy. Niemniej z lekami tymi związane jest zwiększone ryzyko zgonu związanego z leczeniem, zdarzeń sercowo-naczyniowych, nadciśnienia, złamań i upadków.

#### Ryan 2019

Odnalezione badania wskazują na potencjalnie niższe ryzyko wystąpienia AE związanych z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów w trakcie stosowania DAR i octanu abirateronu względem pacjentów stosujących ENZ i APA. Niemniej konieczne są badania bezpośrednio porównujące te terapie w celu potwierdzenia tej tezy. Częstość zdarzeń związanych z ośrodkowym układem nerwowym u pacjentów leczonych DAR + ADT była porównywalna z częstością obserwowaną u chorych leczonych wyłącznie ADT.

#### Roviello 2019

Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie nowych terapii hormonalnych prowadzi do istotnego wydłużenia MFS w przypadku pacjentów z nmCRPC (HR = 0,32 (0,25; 0,41);  $p < 0,00001$ ). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych również wskazują na korzystne efekty zdrowotne u pacjentów leczonych nowymi terapiami w stosunku do PLC, w tym w odniesieniu do OS (HR = 0,74 [0,61; 0,91]). Terapia przyczynia się do istotnego zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych, w tym ryzyka AE  $\geq 3$  stopnia o 31% i nadciśnienia  $\geq 3$  stopnia o 39%.

## 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**DAR+ADT vs PLC+ADT**

Tabela 19. Wyniki dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu ARAMIS (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.1.2)

Punkt końcowy		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)
		Analiza pierwszorzędowa: mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.					Analiza ostateczna: mediana okresu obserwacji 29,1 mies.		
AE	ogółem	794/954 (83,2)	426/554 (76,9)	<b>1,08 (1,03; 1,14)</b>	<b>NNH = 15 (9; 47)</b>	818/954 (85,7)	439/554 (79,2)	<b>1,08 (1,03; 1,14)</b>	<b>NNH = 15 (9; 40)</b>
	3 / 4 st.	236/954 (24,7)	108/554 (19,5)	<b>1,27 (1,04; 1,55)</b>	<b>NNH = 19 (10; 104)</b>	251/954 (26,3)	120/554 (21,7)	<b>1,21 (1,004; 1,47)</b>	<b>NNH = 21 (11; 443)</b>
	5 st.	37/954 (3,9)	18/554 (3,2)	1,19 (0,69; 2,08)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)	38/954 (4,0)	19/554 (3,4)	1,16 (0,68; 1,99)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)
SAE	ogółem	237/954 (24,8)	111/554 (20,0)	<b>1,24 (1,02; 1,51)</b>	<b>NNH = 20 (10; 203)</b>	249/954 (26,1)	121/554 (21,8)	1,20 (0,99; 1,45)	RD = 0,04 (-0,002; 0,09)
	3 / 4 st.	151/954 (15,8)	70/554 (12,6)	1,25 (0,96; 1,63)	RD = 0,03 (-0,004; 0,07)	bd	bd	-	-
AE związane z leczeniem	ogółem	258/954 (27,0)	110/554 (19,9)	<b>1,36 (1,12; 1,66)</b>	<b>NNH = 13 (8; 35)</b>	bd	bd	-	-
	3 / 4 st.	27/954 (2,8)	14/554 (2,5)	1,12 (0,59; 2,12)	RD = 0,003 (-0,01; 0,02)	bd	bd	-	-
	5 st.	1/954 (0,1)	2/554 (0,4)	0,29 (0,03; 3,19)	RD = -0,003 (-0,01; 0,003)	bd	bd	-	-
	SAE	10/954 (1,0)	6/554 (1,1)	0,97 (0,35; 2,65)	RD = -0,0003 (-0,01; 0,01)	bd	bd	-	-
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ogółem	85/954 (8,9)	48/554 (8,7)	1,03 (0,73; 1,44)	RD = 0,002 (-0,03; 0,03)	85/954 (8,9)	48/554 (8,7)	1,03 (0,73; 1,44)	RD = 0,002 (-0,03; 0,03)
	3 / 4 st.	32/954 (3,4)	24/554 (4,3)	0,77 (0,46; 1,30)	RD = -0,01 (-0,03; 0,01)	5/954 (0,5)	9/554 (1,6)	0,32 (0,11; 0,96) <sup>a</sup>	RD = -0,01 (-0,02; 0,0005)

Punkt końcowy	DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)
	Analiza pierwszorzędowa: mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.				Analiza ostateczna: mediana okresu obserwacji 29,1 mies.			
Zgon	79/954 (8,3)	58/554 (10,5)	0,79 (0,57; 1,09)	RD = -0,02 (-0,05; 0,01)	bd	bd	-	-

<sup>a)</sup> Uzyskany wynik porównania jest niejednoznaczny – wartość parametru względnego wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, z kolei wartość parametru bezwzględnego na ich brak.

W badaniu ARAMIS wykazano, że stosowanie DAR+ADT w porównaniu z PLC+ADT wiąże się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, w tym AE 3. lub 4. stopnia ogółem. W grupie stosującej DAR+ADT w porównaniu z grupą stosującą PLC+ADT wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ogółem dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca, natomiast dla mediany okresu obserwacji 29,1 miesiąca różnica w ryzyku wystąpienia SAE nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej DAR+ADT w porównaniu z grupą PLC+ADT. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonów.

**Tabela 20. Wyniki dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT dotyczące profilu bezpieczeństwa w podziale na szczegółowe zdarzenia niepożądane w badaniu ARAMIS (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 6.1.2)**

Punkt końcowy		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)
		Analiza pierwotna (mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.)				Analiza ostateczna (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.)			
Zmęczenie	ogółem	115/954 (12,1)	48/554 (8,7)	<b>1,39</b> <b>(1,01; 1,92)</b>	<b>NNH = 29</b> <b>(15; 374)</b>	126/954 (13,2)	46/554 (8,3)	<b>1,59</b> <b>(1,15; 2,19)</b>	<b>NNH = 20</b> <b>(12; 56)</b>
	st. 3 / 4	4/954 (0,4)	5/554 (0,9)	0,46 (0,13; 1,72)	RD = -0,005 (-0,01; 0,004)	4/954 (0,4)	5/554 (0,9)	0,46 (0,13; 1,72)	RD = -0,005 (-0,01; 0,004)
Zmęczenie lub astenia <sup>a</sup>	ogółem	151/954 (15,8)	63/554 (11,4)	<b>1,39</b> <b>(1,06; 1,83)</b>	<b>NNH = 22</b> <b>(12; 106)</b>	bd <sup>b</sup>	bd <sup>b</sup>	-	-
	st. 3 / 4	6/954 (0,6)	6/554 (1,1)	0,58 (0,19; 1,79)	RD = -0,005 (-0,01; 0,01)	bd <sup>c</sup>	bd <sup>c</sup>	-	-
Wysypka <sup>d</sup>	ogółem	28/954 (2,9)	5/554 (0,9)	<b>3,25</b> <b>(1,26; 8,37)</b>	<b>NNH = 49</b> <b>(29; 142)</b>	30/954 (3,1)	6/554 (1,1)	<b>2,90</b> <b>(1,22; 6,93)</b>	<b>NNH = 48</b> <b>(28; 151)</b>
	st. 3 / 4	1/954 (0,1)	0/554 (0)	1,74 (0,07; 42,72)	RD = 0,001 (-0,002; 0,005)	2/954 (0,2)	1/554 (0,2)	1,16 (0,11; 12,78)	RD = 0,0003 (-0,004; 0,005)
Nadciśnienie	ogółem	63/954 (6,6)	29/554 (5,2)	1,26 (0,82; 1,93)	RD = 0,01 (-0,01; 0,04)	74/954 (7,8)	36/554 (6,5)	1,19 (0,81; 1,75)	RD = 0,01 (-0,01; 0,04)

Punkt końcowy		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)
		Analiza pierwotna (mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.)				Analiza ostateczna (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.)			
	st. 3 / 4	30/954 (3,1)	12/554 (2,2)	1,45 (0,75; 2,81)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)	33/954 (3,5)	13/554 (2,3)	1,47 (0,78; 2,78)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)
Nadciśnienie <sup>e</sup>	ogółem	70/954 (7,3)	33/554 (6,0)	1,23 (0,83; 1,84)	RD = 0,01 (-0,01; 0,04)	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	32/954 (3,4)	13/554 (2,3)	1,43 (0,76; 2,70)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)	bd	bd	-	-
Uderzenia gorąca	ogółem	50/954 (5,2)	23/554 (4,2)	1,26 (0,78; 2,05)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)	57/954 (6,0)	25/554 (4,5)	1,32 (0,84; 2,09)	RD = 0,01 (-0,01; 0,04)
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND
Ból stawów	ogółem	77/954 (8,1)	51/554 (9,2)	0,88 (0,63; 1,23)	RD = -0,01 (-0,04; 0,02)	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	3/954 (0,3)	2/554 (0,4)	0,87 (0,15; 5,20)	RD = -0,0005 (-0,01; 0,01)	bd	bd	-	-
Ból w kończynach	ogółem	55/954 (5,8)	18/554 (3,2)	<b>1,77</b> <b>(1,05; 2,99)</b>	<b>NNH = 39</b> <b>(21; 234)</b>	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	1/554 (0,2)	0,19 (0,01; 4,75)	RD = -0,002 (-0,01; 0,003)	bd	bd	-	-
Bóle mięśniowo-szkieletowe	ogółem	37/954 (3,9)	11/554 (2,0)	<b>1,95</b> <b>(1,005; 3,80)</b>	<b>NNH = 52</b> <b>(27; 489)</b>	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	1/954 (0,1)	1/554 (0,2)	0,58 (0,04; 9,27)	RD = -0,001 (-0,005; 0,003)	bd	bd	-	-
Biegunka	ogółem	66/954 (6,9)	31/554 (5,6)	1,24 (0,82; 1,87)	RD = 0,01 (-0,01; 0,04)	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	1/554 (0,2)	0,19 (0,01; 4,75)	RD = -0,002 (-0,01; 0,003)	bd	bd	-	-
Upadki	ogółem	36/954 (3,8)	23/554 (4,2)	0,91 (0,54; 1,52)	RD = -0,004 (-0,02; 0,02)	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	8/954 (0,8)	4/554 (0,7)	1,16 (0,35; 3,84)	RD = 0,001 (-0,01; 0,01)	bd	bd	-	-



Punkt końcowy		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT		DAR + ADT	PLC + ADT	DAR + ADT vs PLC + ADT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)	RD/NNH (95% CI)
		Analiza pierwotna (mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.)				Analiza ostateczna (mediana okresu obserwacji 29,1 mies.)			
Upadki, w tym wypadki	ogółem	40/954 (4,2)	26/554 (4,7)	0,89 (0,55; 1,45)	RD = -0,01 (-0,03; 0,02)	50/954 (5,2)	27/554 (4,9)	1,08 (0,68; 1,70)	RD = 0,004 (-0,02; 0,03)
	st. 3 / 4	8/954 (0,8)	4/554 (0,7)	1,16 (0,35; 3,84)	RD = 0,001 (-0,01; 0,01)	9/954 (0,9)	4/554 (0,7)	1,31 (0,40; 4,22)	RD = 0,002 (-0,01; 0,01)
Zmniejszenie masy ciała	ogółem	34/954 (3,6)	12/554 (2,2)	1,65 (0,86; 3,15)	RD = 0,01 (-0,003; 0,03)	40/954 (4,2)	14/554 (2,5)	1,66 (0,91; 3,02)	RD = 0,02 (-0,002; 0,03)
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND
Złamania <sup>f</sup>	ogółem	40/954 (4,2)	20/554 (3,6)	1,16 (0,69; 1,97)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)	52/954 (5,5)	20/554 (3,6)	1,51 (0,91; 2,50)	RD = 0,02 (-0,003; 0,04)
	st. 3 / 4	9/954 (0,9)	5/554 (0,9)	1,05 (0,35; 3,10)	RD = 0,0004 (-0,01; 0,01)	10/954 (1,0)	5/554 (0,9)	1,16 (0,40; 3,38)	RD = 0,001 (-0,01; 0,01)
Niedoczynność tarczycy	ogółem	2/954 (0,2)	0/554 (0)	2,91 (0,14; 60,42)	RD = 0,002 (-0,002; 0,01)	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND	bd	bd	-	-
Choroba niedokrwienna serca <sup>g</sup>	ogółem	31/954 (3,2)	14/554 (2,5)	1,29 (0,69; 2,40)	RD = 0,01 (-0,01; 0,02)	38/954 (4,0)	15/554 (2,7)	1,47 (0,82; 2,65)	RD = 0,01 (-0,01; 0,03)
	st. 3 / 4	16/954 (1,7)	2/554 (0,4)	<b>4,65</b> <b>(1,07; 20,13)</b>	<b>NNH = 75</b> <b>(44; 277)</b>	19/954 (2,0)	2/554 (0,4)	<b>5,52</b> <b>(1,29; 23,60)</b>	<b>NNH = 61</b> <b>(37; 163)</b>
Niewydolność serca <sup>h</sup>	ogółem	18/954 (1,9)	5/554 (0,9)	2,09 (0,78; 5,60)	RD = 0,01 (-0,002; 0,02)	18/954 (1,9)	5/554 (0,9)	2,09 (0,78; 5,60)	RD = 0,01 (-0,002; 0,02)
	st. 3 / 4	5/954 (0,5)	0/554 (0)	6,39 (0,35; 115,39)	RD = 0,01 (-0,0002; 0,01)	4/954 (0,4)	0/554 (0)	5,23 (0,28; 96,96)	RD = 0,004 (-0,001; 0,01)
Świąd	ogółem	16/954 (1,7)	11/554 (2,0)	0,84 (0,39; 1,81)	RD = -0,003 (-0,02; 0,01)	bd	bd	-	-
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND	bd	bd	-	-
Drgawki	ogółem	2/954 (0,2)	1/554 (0,2)	1,16 (0,11; 12,78)	RD = 0,0003 (-0,004; 0,005)	2/954 (0,2)	1/554 (0,2)	1,16 (0,11; 12,78)	RD = 0,0003 (-0,004; 0,005)
	st. 3 / 4	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND	0/954 (0)	0/554 (0)	ND	ND

- a) W tym: stany osłabienia, zaburzenia świadomości, spadek siły i energii, złe samopoczucie, letarg, osłabienie, zmęczenie.  
 b) Astenię raportowano u 38/954 (4,0) pacjentów w grupie DAR + ADT (EAIR: 2,5) i u 17/554 (3,1) pacjentów w grupie PLC + ADT (EAIR: 2,7); RR = 1,30 (0,74; 2,28); RD = 0,01 (-0,01; 0,03).  
 c) Astenię w stopniu 3 lub 4 raportowano u 2/954 (0,2) pacjentów w grupie DAR + ADT i 2/554 (0,4) pacjentów w grupie PLC + ADT; RR = 0,58 (0,08; 4,11); RD = -0,002 (-0,01; 0,004).  
 d) W tym: zapalenie skóry, rumień, wysypka, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka krostkowa.  
 e) W tym zwiększone ciśnienie krwi, zwiększone ciśnienie skurczowe krwi, nadciśnienie samoistne, nadciśnienie.  
 f) W tym złamania i przemieszczenia, złamania kończyny i przemieszczenia, złamania czaszki, złamania kości twarzy i przemieszczenia, złamania kręgosłupa i przemieszczenia, złamania klatki piersiowej i przemieszczenia.  
 g) W tym choroba wieńcowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, stwardnienie tętnic wieńcowych, choroba naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej.  
 h) W tym niewydolność serca niezaklasyfikowana gdzie indziej, ostra / przewlekła / zastoinowa niewydolność serca, wstrząs kardiogeny.

Analiza wyników przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 m-ca wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie DAR+ADT w porównaniu do grupy PLC+ADT, u których występowało zmęczenie, zmęczenie lub astenia, wysypka, bóle w kończynach, ból mięśniowo-szkieletowy ogółem oraz choroba niedokrwienna serca stopnia 3. lub 4. Profil bezpieczeństwa terapii DAR + ADT w analizie ostatecznej (mediana obserwacji wynosząca 29,1 miesiąca) był spójny z analizą pierwotną. Dla pozostałych punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

### DAR+ADT vs APA+ADT vs ENZ+ADT

**Tabela 21. Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla porównań DAR+ADT vs PLC+ADT; APA+ADT vs PLC+ADT i ENZ+ADT vs PLC+ADT (źródło: uzupełnienia analiz przekazane przez wnioskodawcę, str. 14)**

Punkt końcowy		ARAMIS		SPARTAN		PROSPER	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR (95% CI)	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR (95% CI)	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR (95% CI)
<b>Bezpieczeństwo – analiza okresowa</b>							
		<b>Mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.</b>		<b>Mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.</b>		<b>Mediana okresu obserwacji: 18 mies. w grupie ENZ i 11,1 mies. w grupie PLC</b>	
AE n/N (%)	ogółem	83% vs 77%	<b>RR = 1,08 (1,03; 1,14)</b>	97% vs 93%	<b>RR = 1,04 (1,01; 1,07)</b>	87% vs 77%	<b>RR = 1,12 (1,06; 1,19)</b>
	st. 3 / 4	25% vs 19%	<b>RR = 1,27 (1,04; 1,55)</b>	45% vs 34%	<b>RR = 1,32 (1,13; 1,54)</b>	31% vs 23% <sup>a</sup>	<b>RR = 1,34 (1,11; 1,62)</b>
	st. 5	4% vs 3%	RR = 1,19 (0,69; 2,08)	1% vs <1%	RR = 4,96 (0,64; 38,58)	3% vs 1% <sup>b</sup>	<b>RR = 5,33 (1,64; 17,33)</b>
SAE n/N (%)	ogółem	25% vs 20%	<b>RR = 1,24 (1,02; 1,51)</b>	25% vs 23%	RR = 1,07 (0,86; 1,33)	24% vs 18%	<b>RR = 1,33 (1,06; 1,66)</b>
	st. 3 / 4	16% vs 13%	RR = 1,25 (0,96; 1,63)	19% vs 19%	RR = 0,98 (0,76; 1,25)	bd	bd
AE związane z leczeniem n/N (%)	ogółem	27% vs 20%	<b>RR = 1,36 (1,12; 1,66)</b>	70% vs 54%	<b>RR = 1,30 (1,17; 1,43)</b>	62% vs 45%	<b>RR = 1,38 (1,23; 1,54)</b>
	st. 3 / 4	3% vs 3%	RR = 1,12 (0,59; 2,12)	14% vs 4%	<b>RR = 3,29 (2,01; 5,41)</b>	12% vs 5%	<b>RR = 2,26 (1,49; 3,43)</b>
	SAE	1% vs 1%	RR = 0,97 (0,35; 2,65)	4% vs 2%	<b>RR = 2,56 (1,08; 6,09)</b>	3% vs 3%	RR = 1,33 (0,69; 2,56)
AE prowadzące do zaprzestania terapii n/N (%)	ogółem	9% vs 9%	RR = 1,03 (0,73; 1,44)	11% vs 7%	RR = 1,50 (0,999; 2,27)	9% vs 6%	<b>RR = 1,55 (1,03; 2,34)</b>

Punkt końcowy		ARAMIS		SPARTAN		PROSPER	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR (95% CI)	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR (95% CI)	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR (95% CI)
Zmęczenie n/N (%)	ogółem	12% vs 9%	<b>RR = 1,39 (1,01; 1,92)</b>	30% vs 21%	<b>RR = 1,44 (1,16; 1,79)</b>	33% vs 14%	<b>RR = 2,37 (1,85; 3,03)</b>
	st. 3 / 4	<1% vs 1%	RR = 0,46 (0,13; 1,72)	1% vs <1%	RR = 3,47 (0,43; 28,10)	3% vs 1% <sup>a</sup>	<b>RR = 4,50 (1,37; 14,76)</b>
Zmęczenie / astenia <sup>c</sup> n/N (%)	ogółem	16% vs 11%	<b>RR = 1,39 (1,06; 1,83)</b>	30% vs 21%	<b>RR = 1,44 (1,16; 1,79)</b>	bd <sup>d</sup>	bd
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 0,58 (0,19; 1,79)	1% vs <1%	RR = 3,47 (0,43; 28,10)	bd <sup>e</sup>	bd
Wysypka n/N (%)	ogółem	3% vs 1%	<b>RR = 3,25 (1,26; 8,37)</b>	24% vs 6%	<b>RR = 4,30 (2,81; 6,58)</b>	bd	bd
	st. 3 / 4	<1% vs 0%	RR = 1,74 (0,07; 42,72)	5% vs <1%	<b>RR = 20,82 (2,88; 150,70)</b>	bd	bd
Nadciśnienie n/N (%)	ogółem	7% vs 5%	RR = 1,26 (0,82; 1,93)	25% vs 20%	RR = 1,25 (0,99; 1,57)	12% vs 5%	<b>RR = 2,31 (1,51; 3,54)</b>
	st. 3 / 4	3% vs 2%	RR = 1,45 (0,75; 2,81)	14% vs 12%	RR = 1,21 (0,88; 1,67)	5% vs 2% <sup>a</sup>	<b>RR = 2,15 (1,09; 4,24)</b>
Uderzenia gorąca n/N (%)	ogółem	5% vs 4%	RR = 1,26 (0,78; 2,05)	14% vs 9%	<b>RR = 1,65 (1,14; 2,37)</b>	13% vs 8%	<b>RR = 1,68 (1,18; 2,40)</b>
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	<1% vs 0% <sup>a</sup>	RR = 1,50 (0,06; 36,79)
Ból stawów n/N (%)	ogółem	8% vs 9%	RR = 0,88 (0,63; 1,23)	16% vs 8%	<b>RR = 2,11 (1,45; 3,09)</b>	8% vs 7%	RR = 1,22 (0,82; 1,81)
	st. 3 / 4	0,3% vs 0,4%	RR = 0,87 (0,15; 5,20)	0% vs 0%	ND	<1% vs <1% <sup>a</sup>	RR = 0,50 (0,03; 7,98)
Ból w kończynach n/N (%)	ogółem	6% vs 3,2%	<b>RR = 1,77 (1,05; 2,99)</b>	9% vs 5%	<b>RR = 1,81 (1,12; 2,92)</b>	3% vs 3%	RR = 1,33 (0,69; 2,56)
Bóle mięśniowo- szkieletowe n/N (%)	ogółem	3,9% vs 2%	<b>RR = 1,95 (1,005; 3,80)</b>	5% vs 4%	RR = 1,18 (0,66; 2,08)	4% vs 3%	RR = 1,58 (0,85; 2,91)
Biegunka n/N (%)	ogółem	7% vs 6%	RR = 1,24 (0,82; 1,87)	20% vs 15%	<b>RR = 1,35 (1,03; 1,76)</b>	10% vs 10%	RR = 1,01 (0,72; 1,42)
	st. 3 / 4	0% vs <1%	RR = 0,19 (0,01; 4,75)	1% vs 1%	RR = 1,98 (0,42; 9,29)	<1% vs <1% <sup>a</sup>	RR = 0,75 (0,13; 4,47)
Upadki n/N (%)	ogółem	4% vs 4%	RR = 0,91 (0,54; 1,52)	16% vs 9%	<b>RR = 1,72 (1,21; 2,44)</b>	11% vs 4%	<b>RR = 2,79 (1,73; 4,49)</b>
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,16 (0,35; 3,84)	2% vs 1%	RR = 2,31 (0,67; 8,00)	1% vs 1% <sup>a</sup>	RR = 2,00 (0,57; 7,05)
Upadki / wypadki <sup>f</sup> n/N (%)	ogółem	4% vs 5%	RR = 0,89 (0,55; 1,45)	16% vs 9%	<b>RR = 1,72 (1,21; 2,44)</b>	11% vs 4%	<b>RR = 2,79 (1,73; 4,49)</b>
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,16 (0,35; 3,84)	2% vs 1%	RR = 2,31 (0,67; 8,00)	1% vs 1%	RR = 2,00 (0,57; 7,05)
	ogółem	4% vs 2%	RR = 1,65 (0,86; 3,15)	16% vs 6%	<b>RR = 2,56 (1,70; 3,86)</b>	6% vs 2%	<b>RR = 3,93 (1,80; 8,56)</b>

Punkt końcowy		ARAMIS		SPARTAN		PROSPER	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR (95% CI)	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR (95% CI)	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR (95% CI)
Zmniejszenie masy ciała n/N (%)	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	1% vs <1%	RR = 4,46 (0,57; 35,09)	<1% vs 0% <sup>a</sup>	RR = 2,50 (0,12; 52,02)
Złamania n/N (%)	ogółem	4% vs 4%	RR = 1,16 (0,69; 1,97)	12% vs 7%	<b>RR = 1,79 (1,18; 2,72)</b>	11% vs 6%	<b>RR= 2,00 (1,32; 3,03)</b>
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,05 (0,35; 3,10)	3% vs 1%	<b>RR = 3,63 (1,09; 12,07)</b>	bd	bd
Niedoczynność tarczycy n/N (%)	ogółem	<1% vs 0%	RR = 2,91 (0,14; 60,42)	8% vs 2%	<b>RR = 4,03 (1,95; 8,31)</b>	bd	bd
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	bd	bd
Choroba niedokrwienności serca n/N (%)	ogółem	3% vs 3%	RR = 1,29 (0,69; 2,40)	4% vs 2%	RR = 1,86 (0,86; 4,02)	bd	bd
	st. 3 / 4	2% vs <1%	<b>RR = 4,65 (1,07; 20,13)</b>	1% vs 1%	RR = 0,99 (0,34; 2,88)	bd	bd
Niewydolność serca n/N (%)	ogółem	2% vs 1%	RR = 2,09 (0,78; 5,60)	2% vs 1%	RR = 2,23 (0,76; 6,55)	2% vs 1%	RR = 1,50 (0,55; 4,10)
	st. 3 / 4	1% vs 0%	RR = 6,39 (0,35; 115,39)	1% vs 1%	RR = 1,49 (0,30; 7,33) <sup>d</sup>	bd	bd
Świąd n/N (%)	ogółem	2% vs 2%	RR = 0,84 (0,39; 1,81)	6% vs 2%	<b>RR = 4,13 (1,79; 9,55)</b>	bd	bd
Drgawki n/N (%)	ogółem	<1% vs <1%	RR = 1,16 (0,11; 12,78)	<1% vs 0%	RR = 2,48 (0,12; 51,56)	<1% vs 0%	RR = 3,50 (0,18; 67,69)
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	<1% vs 0%	RR = 2,50 (0,12; 52,02)
<b>Bezpieczeństwo – analiza ostateczna</b>							
		<b>Mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.</b>		<b>Mediana okresu obserwacji: 52,0 mies.</b>		<b>Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies. w grupie ENZ i 14,2 mies. w grupie PLC</b>	
AE n/N (%)	ogółem	86% vs 79%	<b>RR = 1,08 (1,03; 1,14)</b>	97% vs 94%	<b>RR = 1,04 (1,01; 1,07)</b>	94% vs 82%	<b>RR = 1,15 (1,10; 1,20)</b>
	st. 3 / 4	26% vs 22%	<b>RR = 1,21 (1,004; 1,47)</b>	56% vs 36%	<b>RR = 1,53 (1,33; 1,77)</b>	48% vs 27% <sup>a</sup>	<b>RR = 1,77 (1,50; 2,08)</b>
SAE n/N (%)	ogółem	26% vs 22%	RR = 1,20 (0,99; 1,45)	36% vs 25%	<b>RR = 1,45 (1,20; 1,76)</b>	40% vs 22%	<b>RR = 1,86 (1,54; 2,25)</b>
AE prowadzące do zaprzestania terapii n/N (%)	ogółem	9% vs 9%	RR = 1,03 (0,73; 1,44)	15% vs 7%	<b>RR = 2,05 (1,39; 3,02)</b>	17% vs 9%	<b>RR = 1,93 (1,39; 2,67)</b>
	st. 3 / 4	1% vs 2%	<b>RR = 0,32 (0,11; 0,96)<sup>g</sup></b>	bd	ND	bd	ND
Zmęczenie	ogółem	13% vs 8%	<b>RR = 1,59 (1,15; 2,19)</b>	33% vs 21%	<b>RR = 1,53 (1,23; 1,89)</b>	37% vs 16%	<b>RR = 2,38 (1,90; 2,99)</b>

Punkt końcowy		ARAMIS		SPARTAN		PROSPER	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR (95% CI)	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR (95% CI)	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR (95% CI)
n/N (%)	st. 3 / 4	<1% vs 1%	RR = 0,46 (0,13; 1,72)	1% vs <1%	RR = 3,47 (0,43; 28,10)	4% vs 1% <sup>a</sup>	<b>RR = 6,33 (1,97; 20,41)</b>
Wysypka n/N (%)	ogółem	3% vs 1%	<b>RR = 2,90 (1,22; 6,93)</b>	bd	bd	4% vs 3%	RR = 1,46 (0,79; 2,72)
	st. 3 / 4	<1% vs <1%	RR = 1,16 (0,11; 12,78)	5% vs <1%	<b>RR = 20,82 (2,88; 150,70)</b>	bd	ND
Nadciśnienie n/N (%)	ogółem	8% vs 6%	RR = 1,19 (0,81; 1,75)	28% vs 21%	<b>RR = 1,34 (1,08; 1,68)</b>	18% vs 6% <sup>g</sup>	<b>RR = 2,98 (2,03; 4,38)</b>
	st. 3 / 4	3% vs 2%	RR = 1,47 (0,78; 2,78)	16% vs 12%	RR = 1,33 (0,98; 1,80)	6% vs 2% <sup>a</sup>	<b>RR = 2,70 (1,39; 5,25)</b>
Uderzenia gorąca n/N (%)	ogółem	6% vs 5%	RR = 1,32 (0,84; 2,09)	15% vs 9%	<b>RR = 1,78 (1,24; 2,55)</b>	14% vs 8%	<b>RR = 1,74 (1,23; 2,45)</b>
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	<1% vs 0% <sup>a</sup>	RR = 1,50 (0,06; 36,79)
Upadki / wypadki <sup>c</sup> n/N (%)	ogółem	5% vs 5%	RR = 1,08 (0,68; 1,70)	22% vs 10%	<b>RR = 2,31 (1,66; 3,21)</b>	18% vs 5%	<b>RR = 3,28 (2,19; 4,92)</b>
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,31 (0,40; 4,22)	3% vs 1%	<b>RR = 3,63 (1,09; 12,07)</b>	2% vs 1%	RR = 2,75 (0,95; 7,93)
Zmniejszenie masy ciała n/N (%)	ogółem	4% vs 3%	RR = 1,66 (0,91; 3,02)	20% vs 7%	<b>RR = 2,99 (2,01; 4,45)</b>	bd	bd
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	2% vs <1%	RR = 5,95 (0,78; 45,58)	bd	bd
Złamania n/N (%)	ogółem	5% vs 4%	RR = 1,51 (0,91; 2,50)	bd	bd	18% vs 6%	<b>RR = 2,90 (1,98; 4,23)</b>
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,16 (0,40; 3,38)	5% vs 1%	<b>RR = 4,83 (1,74; 13,43)</b>	bd	bd
Choroba niedokrwienności serca n/N (%)	ogółem	4% vs 3%	RR = 1,47 (0,82; 2,65)	bd	bd	6% vs 2%	<b>RR = 3,75 (1,81; 7,78)</b>
	st. 3 / 4	2% vs <1%	<b>RR = 5,52 (1,29; 23,60)</b>	3% vs 2%	RR = 1,49 (0,64; 3,47)	bd	bd

ND – nie dotyczy

a) Stopnia  $\geq 3$ ;

b) Określone w badaniu jako AE prowadzące do zgonu;

c) W badaniu ARAMIS: stany osłabienia, zaburzenia świadomości, spadek siły i energii, złe samopoczucie, letarg, osłabienie, zmęczenie; w badaniu SPARTAN jako zmęczenie;

d) Dla astenii 9% vs 6% (RR = 1,46 [0,97; 2,22]);

e) Dla astenii 1% vs <1% (RR = 5,50 [0,71; 42,47]);

f) W badaniu ARAMIS przedstawiono również wynik obejmujący upadki i upadki raportowane jako wypadki, w badaniu SPARTAN i PROSPER przedstawiono wyn k dla upadków;

g) AE specjalnego zainteresowania uwzględniający: retinopatię nadciśnieniową, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie skurczowe, przełom nadciśnieniowy.

Zestawienie wyników z badań ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER wykazało, że porównywane schematy złożone (DAR+ADT, APA+ADT i ENZ+ADT) zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń w stopniu 3. i 4., a także zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. W grupach leczonych APA+ADT i ENZ+ADT, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4., a w przypadku APA+ADT również ciężkie zdarzenia związane z leczeniem, występowały istotnie statystycznie częściej w stosunku do grup PLC+ADT. W pierwszorzędowej analizie ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupach stosujących terapię DAR+ADT i ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT, natomiast w badaniu SPARTAN nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA+ADT a PLC+ADT. Wśród pacjentów leczonych ENZ+ADT zdarzenia niepożądane

prowadzące do zgonu występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie stosującej PLC+ADT. W badaniu SPARTAN odsetki zdarzeń niepożądanych były wyższe niż w badaniach ARAMIS i PROSPER, przy czym dotyczyło to także grupy stosującej PLC.

Szczegółowa analiza wyników badań ARAMIS, SPARTAN i PROSPER wskazuje, że porównywane schematy złożone (DAR+ADT, APA+ADT, ENZ+ADT) zwiększają ryzyko zmęczenia, zaś schematy DAR+ADT i APA+ADT również wysypki (ogółem) oraz bólu w kończynach. Ponadto DAR+ADT w porównaniu z PLC+ADT przyczyniał się do wzrostu ryzyka bólów mięśniowo-szkieletowych i choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. i 4., czego nie obserwowano w przypadku APA+ADT (dla schematu ENZ+ADT nie podano informacji na temat częstości występowania choroby niedokrwiennej serca). Z kolei w badaniu SPARTAN i PROSPER stwierdzono, że stosowanie APA+ADT lub ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT wiązało się dodatkowo ze zwiększonym ryzykiem uderzeń gorąca, upadków, zmniejszenia masy ciała oraz złamań (w tym dla APA+ADT również w stopniu 3. lub 4.). Terapia APA+ADT wiązała się ponadto ze zwiększonym ryzykiem wysypki w stopniu 3. lub 4., bólu stawów, biegunek, niedoczynności tarczycy oraz świądu, zaś w przypadku ENZ+ADT zwiększone było ryzyko nadciśnienia, w tym nadciśnienia co najmniej 3 stopnia.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Fizazi 2020

W publikacji Fizazi 2020 przedstawiono finalne wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) (mediana obserwacji: 29,0 miesięcy) pochodzące z głównego badania włączonego do niniejszej AKL, tj. randomizowanego badania ARAMIS (pełna charakterystyka badania znajduje się w rozdziale 4.1.3.1.). Po dacie zakończenia głównego badania (ang. *cutoff*) oraz odśledzeniu badania, pacjenci z grupy placebo przeszli do grupy stosującej darolutamid (*cross-over*). Mediana obserwacji w grupie stosującej DAR w czasie głównego badania, a następnie w fazie *open-label* wyniosła 25,8 miesiąca, natomiast w grupie, która przeszła z PLC na DAR mediana obserwacji w czasie głównego badania wyniosła 11,6 miesiąca, natomiast w fazie *open-label* (czyli okres ekspozycji na DAR) wyniosła 11,0 miesięcy.

Po 3 latach obserwacji odsetek pacjentów z OS wyniósł 83% (95% CI: 80; 86) w grupie DAR oraz 77% (95% CI: 72; 81) w grupie PLC. Ryzyko zgonu w grupie DAR było istotnie statystycznie niższe o 31% w porównaniu do grupy stosującej PLC (HR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,88; p=0,003). Wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść DAR dla pozostałych punktów końcowych, tj. czasu do pierwszego zdarzenia kostnego i czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była porównywalna.

#### Kumar 2020

W celu wyszukania badań RCT mających służyć do przeprowadzenia metaanalizy porównującej DAR, APA i ENZ w populacji pacjentów z nmCRPC przeszukano następujące bazy medyczne: PubMed, MEDLINE oraz SCOPUS. W wyniku wyszukiwania do metaanalizy włączono 3 badania: ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER (szczegółowa charakterystyka badań znajduje się w rozdz. 4.1.3.1 AWA). Wyniki metaanalizy przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 22. Wyniki metaanalizy Kumar 2020**

Punkt końcowy dot. skuteczności	APA vs DAR		APA vs ENZ		ENZ vs DAR	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)	<b>0,73</b>	<b>0,55; 0,97</b>	1,03	0,78; 1,37	<b>0,71</b>	<b>0,54; 0,93</b>
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<b>0,76</b>	<b>0,58; 0,99</b>	–	–	–	–
Przeżycie wolne od progresji PSA	<b>0,46</b>	<b>0,34; 0,62</b>	0,86	0,61; 1,19	<b>0,54</b>	<b>0,40; 0,72</b>
Przeżycie całkowite (OS)	0,99	0,5; 1,67	0,87	0,52; 1,45	1,13	0,71; 1,79
Czas do zastosowania chemioterapii	–	–	–	–	<b>0,64</b>	<b>0,42; 0,96</b>
<b>Punkt końcowy dotyczący profilu bezpieczeństwa</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,74	0,41; 1,35	0,96	0,52; 1,77	0,77	0,52; 1,14
Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ . stopnia	0,86	0,60; 1,23	0,95	0,66; 1,35	0,91	0,63; 1,30

Metaanaliza wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść DAR w porównaniu do APA i ENZ w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów oraz przeżycia wolnego od progresji PSA. Wykazano także istotne statystycznie różnice na niekorzyść DAR w porównaniu do ENZ w zakresie czasu do zastosowania chemioterapii, natomiast

w porównaniu do APA w zakresie przeżycia wolnego od progresji. Jedyna różnica na korzyść DAR dotyczyła przeżycia całkowitego w porównaniu do ENZ, aczkolwiek nie osiągnięto progu istotności statystycznej.

Należy jednak podkreślić, że badania uwzględnione w metaanalizie Kumar 2020, tj. ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER charakteryzowały się znaczną heterogenicznością (co także zostało podkreślone w rozdz. 5.1 AKL wnioskodawcy), przez co otrzymane wyniki mogą być mało wiarygodne. Fakt ten potwierdza przeprowadzony w metaanalizie test statystyczny I<sup>2</sup>, w którym dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było MFS otrzymano wynik 79%, co oznacza krytyczną niejednorodność wyników, przez co należy je interpretować z dużą ostrożnością.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

##### ChPL Nubeqa

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL Nubeqa**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia serca		<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba niedokrwienna serca<sup>b</sup></li> <li>Niewydolność serca<sup>c</sup></li> </ul>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysypka</li> </ul>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ból kończyny</li> <li>Ból mięśniowo-szkieletowy</li> <li>Złamania</li> </ul>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmęczenie/ stany osłabienia<sup>a</sup></li> </ul>	
Badanie diagnostyczne <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie liczby neutrofilii</li> <li>Zwiększenie stężenia bilirubiny</li> <li>Zwiększenie aktywności AspAT</li> </ul>	

<sup>a</sup> – obejmuje zmęczenie oraz astenię, ospałość i złe samopoczucie

<sup>b</sup> – obejmuje stwardnienie tętnic wieńcowych, chorobę naczyń wieńcowych serca, zamknięcie tętnicy wieńcowej, zwężenie tętnicy wieńcowej, ostry zespół wieńcowy, ostry zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego

<sup>c</sup> – obejmuje niewydolność serca, ostrą niewydolność serca, przewlekłą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, wstrząs kardiogeny

<sup>d</sup> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) wersja 4.03

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Zaburzenia czynności nerek – dostępne dane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Ponieważ ekspozycja może być zwiększona, należy dokładnie monitorować tych pacjentów w kierunku działań niepożądanych.
- Zaburzenia czynności wątroby – dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, a stosowania darolutamidu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ ekspozycja może być zwiększona, należy dokładnie monitorować tych pacjentów w kierunku działań niepożądanych.
- Istniejące choroby układu krążenia – z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą układu krążenia w ostatnich 6 miesiącach, w tym z udarem, zawałem mięśnia sercowego, ciężką/niestabilną chorobą wieńcową, pomostowaniem tętnic wieńcowych/obwodowych oraz objawową zastoinową niewydolnością serca. Dlatego nie określono bezpieczeństwa stosowania darolutamidu



u tych pacjentów. Jeśli lekarz przepisze produkt leczniczy Nubeqa, pacjenci z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową powinni być leczeni na te schorzenia zgodnie z ustalonymi wytycznymi.

- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi – stosowanie silnych induktorów CYP3A4 i P-gp w czasie leczenia darolutamidem może powodować zmniejszenie stężenia darolutamidu w osoczu i nie jest zalecane, chyba że nie ma innego sposobu leczenia. Należy rozważyć wybór innego produktu leczniczego o mniejszym działaniu indukującym CYP3A4 lub P-gp do jednoczesnego stosowania. Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych substratów BCRP, OATP1B1 i OATP1B3, ponieważ jednoczesne podawanie z darolutamidem może zwiększać stężenie tych substratów w osoczu. Należy unikać jednoczesnego podawania z rozuwastatyną, chyba że nie ma innego sposobu leczenia.
- Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT – u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Nubeqa należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de pointes*.
- Informacje dotyczące substancji pomocniczych – produkt leczniczy Nubeqa zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### URPL

Analizy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

#### WHO

Analizy Agencji przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania preparatu Nubeqa.

**Tabela 24. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie darolutamid wg WHO Uppsala Monitoring Centre (na dzień 25.11.2020 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	25
Zaburzenia układu nerwowego	14
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	10
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	9
Zakażenia i zarażenia	8
Zaburzenia psychiatryczne	7
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3
Choroby nerek i układu moczowego	3
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3
Zaburzenia naczyniowe	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Choroby oczu	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	1

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Problemy z produktem	0
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	0
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (25), zaburzeń układu nerwowego (14) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (13).

#### Baza ADRR

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania preparatu Nubeqa.

**Tabela 25. Zgłoszone działania niepożądane preparatu Nubeqa w bazie ADRReports (na dzień 21.11.2020 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	13
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	13
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	10
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7
Zakażenia i zarażenia	5
Choroby nerek i układu moczowego	4
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4
Zaburzenia psychiatryczne	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4
Zaburzenia układu nerwowego	4
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2
Zaburzenia serca	2
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	1
Zaburzenia naczyniowe	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1
Choroby oczu	0
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	0
Okoliczności społeczne	0
Problemy z produktem	0
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ucha i błędnika	0

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13), zaburzeń wyników laboratoryjnych (13) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (10).

#### FDA

Analitycy Agencji przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) odnaleźli dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie darolutamid. Odnalezione zgłoszenia dotyczące substancji czynnej darolutamid oraz produktu leczniczego Nubeqa zaprezentowano łącznie.

**Tabela 26. Zgłoszone działania niepożądane środków zawierających w składzie darolutamid w bazie ADRReports (na dzień 30.09.2020 r.).**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	42
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	28
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	28
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	24
Zaburzenia układu nerwowego	22
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	17
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	13
Zaburzenia psychiatryczne	11
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10
Choroby nerek i układu moczowego	9
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	6
Zakażenia i zarażenia	6
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5
Zaburzenia naczyniowe	5
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia serca	3
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Problemy z produktem	2
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2
Choroby oczu	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	0
Okoliczności społeczne	0
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (42), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (28), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (28) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (24).

### 4.3. Komentarz Agencji

Największym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących darolutamid z dodatkowymi komparatorami: apalutamidem i enzalutamidem. Nie ma także możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego, gdyż badania dotyczące poszczególnych interwencji porównywanych do placebo charakteryzują się znaczną heterogenicznością.

W głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej porównującym technologię wnioskowaną z placebo (badanie ARAMIS) dla pierwszorzędownego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od przerzutów (MFS) wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od przerzutów (40,4 m-ca vs 18,4 m-ca, HR=0,41; 95% CI: 0,34; 0,50;  $p<0,001$  w analizie bez cenzurowania oraz 40,5 m-ca vs 22,1 m-ca, HR=0,36; 95% CI: 0,29; 0,44;  $p<0,001$  w analizie z cenzurowaniem danych pacjentów). Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji PSA, czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty, czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego) również wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść darolutamidu względem placebo.

Zestawienie wyników z trzech randomizowanych badań, tj. ARAMIS (darolutamid vs placebo), SPARTAN (apalutamid vs placebo) oraz PROSPER (enzalutamid vs placebo) wykazało istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od przerzutów w grupach stosujących darolutamid, apalutamid oraz enzalutamid w porównaniu do grup stosujących placebo. W analizie ostatecznej dla przeżycia całkowitego również wykazano istotne statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupach stosujących darolutamid, apalutamid oraz enzalutamid względem placebo. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach, poszczególne terapie wykazują istotną statystycznie różnicę względem placebo, na korzyść darolutamidu, apalutamidu i enzalutamidu.

W badaniu ARAMIS wykazano, że stosowanie darolutamidu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (RR=1,08; 95% CI: 1,03; 1,14), w tym AE 3. lub 4. stopnia ogółem (RR=1,27; 95% CI: 1,04; 1,55). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonów. Analiza wyników przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 m-ca wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie DAR+ADT w porównaniu do grupy PLC+ADT, u których występowało zmęczenie (RR=1,39; 95% CI: 1,01; 1,92), zmęczenie lub astenia (RR=1,39; 95% CI: 1,06; 1,83), wysypka (RR=3,25; 95% CI: 1,26; 8,37), bóle w kończynach (RR=1,77; 95% CI: 1,05; 2,99), ból mięśniowo-szkieletowy ogółem (RR=1,95; 95% CI: 1,005; 3,80) oraz choroba niedokrwienna serca stopnia 3. lub 4. (RR=4,65; 95% CI: 1,07; 20,13).

Zestawienie wyników z badań ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER wykazało, że porównywane schematy złożone (darolutamid+ADT, apalutamid+ADT i enzalutamid+ADT) zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń w stopniu 3. i 4., a także zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Szczegółowa analiza wyników tych badań wskazuje, że porównywane schematy złożone zwiększają ryzyko zmęczenia, zaś schematy darolutamid+ADT i apalutamid+ADT również wysypki (ogółem) oraz bólu w kończynach.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleźli opracowania wtórne, w tym metaanalizy Hird 2020, Liu 2020 oraz Ryan 2019, w których porównywano między sobą darolutamid, apalutamid i enzalutamid w populacji pacjentów z nieprzerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Analitycy Agencji, w ramach aktualizacji przeglądu, odnaleźli także metaanalizę Kumar 2020 porównującą ww. terapie w analogicznej populacji. W każdym z opracowań wyniki wskazują na większe korzyści kliniczne ze stosowania apalutamidu i enzalutamidu względem darolutamidu. Należy jednak podkreślić, że przeprowadzone porównania pośrednie charakteryzują się niską wiarygodnością wyników ze względu na znaczną heterogeniczność włączonych badań, a także jakością – ocena przeprowadzona w skali AMSTAR II wykazała niską lub krytycznie niską pewność ogólną przeglądów systematycznych. W związku z powyższym wyniki metaanaliz należy interpretować z dużą ostrożnością.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa) dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) dla porównania DAR+ADT vs. ADT oraz analiza konsekwencji kosztów (CCA) dla porównania DAR+ADT vs. APA+ADT.

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej terapii deprivacji androgenowej (agoniści/analogi gonadoliberyny lub antagoniści hormonu uwalniającego luteotropinę [LHRH, ang. Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone]) w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie, stosowanej w ramach programu lekowego z terapią deprivacji androgenów w postaci kastracji farmakologicznej oraz dodatkowo z apalutamidem w połączeniu z kontynuacją farmakologicznej ADT w przypadku pacjentów niekastrowanych chirurgicznie.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz pacjenta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (tj. 27-letni) horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

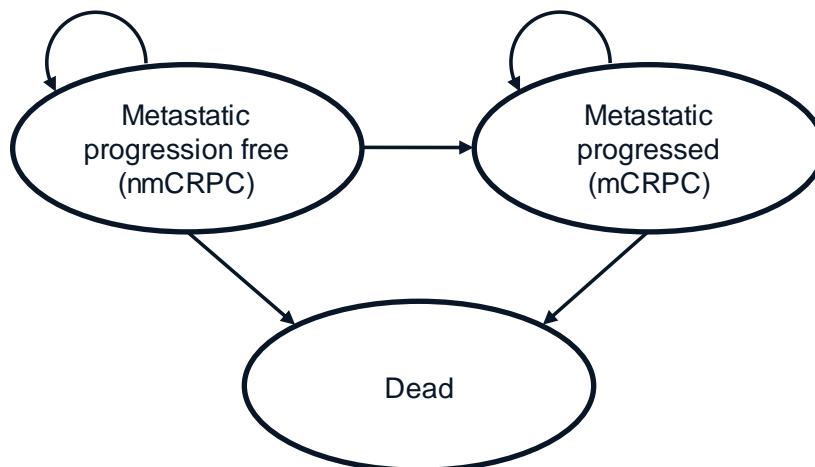
W analizie wykorzystano model globalny dostosowany do warunków polskich, wykonany w programie MS Excel, będący modelem typu PSM (ang. *partitioned survival model*). Wyodrębniono w nim 3 główne stany zdrowia:

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

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 2.2 i rozdz. 4 AE wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



Odsetki pacjentów przebywających w danym momencie w każdym ze stanów wyznaczono w oparciu o wyniki badania ARAMIS: odsetek pacjentów w stanie przeżycie bez przerzutów przyjęto na podstawie krzywych MFS, odsetek pacjentów w stanie przeżycie po progresji stanowi różnica między odsetkiem pacjentów dożywających danego momentu (OS) a odsetkiem pacjentów dożywających danego momentu bez przerzutów (MFS), natomiast odsetek pacjentów w stanie zgon przyjęto na podstawie krzywych OS. Do modelowania kosztów ocenianej interwencji wykorzystano krzywą czasu leczenia (ang. *time on treatment*, ToT), przy założeniu, że leczenie DAR, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, trwa *do momentu wystąpienia objawów nadwrażliwości na darolutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą, do progresji choroby lub do czasu wystąpienia działań niepożądanych*.

Wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz czasu leczenia (ToT) w przyjętym dożywnym horyzoncie czasowym posłużyły krzywe parametryczne najlepiej dopasowane (zgodnie z kryteriami AIC (kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz, ang. *Bayesian Information Criterion*) przy założeniu spełnienia kryteriów oceny dopasowania wizualnego) do krzywych Kaplana-Meiera z badania ARAMIS: dla parametrów OS i MFS najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną była krzywa Weibulla, natomiast dla parametru ToT – krzywa Gompertza (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 23-34 i 45-48). Pozostałe parametryczne funkcje przeżycia testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni, zastosowano także korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto o *wyniki badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. W ramach (...) oceny analizowano następujące punkty końcowe:*

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

Podstawowym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jest badanie ARAMIS (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Wyniki badania wskazują, że w populacji wnioskowanej, tj. populacji dorosłych pacjentów z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, dodanie darolutamidu do ADT pozwala na przedłużenie czasu trwania MFS (AKL rozdz. 4.2)

Należy również wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej (patrz: rozdz. 4.1.4.) wnioskodawcy stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 2.8 i 3.7):

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

### Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Nubeqa będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 27. Koszty wnioskowanej technologii**

Opakowanie	CZN (zł)	UCZ (zł)	CHB (zł)	WLF (zł)

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Koszt jednego opakowania produktu leczniczego Nubeqa to koszt terapii DAR w 28-dniowym cyklu.

### Koszty komparatora

W analizie podstawowej wnioskodawcy komparatorem jest ADT, w ramach której stosuje się goserelinę, leuprorelinę, tryptorelinę oraz degareliks. Wskazane substancje czynne refundowane są w aptekach w ramach części A wykazu leków refundowanych. Koszt poszczególnych substancji czynnych wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ oraz danych z serwisu IkarPro, dotyczących liczby sprzedanych jednostek – średni koszt 1 mg każdej z substancji czynnych przyjęty w analizie, stanowi średnią ważoną liczbą sprzedanych mg w 2019 roku (AE wnioskodawcy s. 49).

Średni koszt stosowania komparatora w każdym cyklu modelu wyznaczono w oparciu o dawkowanie poszczególnych substancji czynnych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych oraz ich udziały w refundacji DDD na podstawie danych NFZ. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 28. Koszty komparatora**

Substancja czynna	Udział w refundacji	Dawkowanie	Liczba podań w cyklu	Średni koszt 1 mg (zł)	Średni koszt ADT w cyklu (zł)
Leuprorelina	79,7%	7,5 mg 1x/mies.	0,92	25,47	Pierwszy cykl: 198,40 Kolejne cykle: 180,19
Goserelina	18,6%	3,6 mg 1x/28 dni	1	47,70	
Degareliks	1,6%	Pierwsza dawka: 240 mg	1	6,79	
		Kolejne dawki: 80 mg 1x/mies.	0,92		
Tryptorelina	0,1%	3,75 mg 1x/28 dni	1	49,19	

Czas stosowania ADT obejmuje cały horyzont czasowy analizy i został przyjęty na podstawie krzywej MFS (AE wnioskodawcy rozdz. 3.6.).

Apalutamid będący komparatorem w CCA nie jest finansowany ze środków publicznych i na chwilę obecną jego cena w Polsce nie jest dostępna dla informacji publicznej, w związku z czym koszt APA przyjęto na postawie najniższej z odnalezionych cen obowiązujących w krajach UE, tj. ceny w Grecji, która wynosi 13 982,06 zł/cykl.

#### Koszty podania leków

DAR podawany jest doustnie w postaci tabletek, w związku z czym w analizie przyjęto brak kosztów podania – kolejne opakowania będą przepisywane w trakcie wizyt monitorujących terapię w ramach programu lekowego.

Z kolei substancje czynne stosowane w ramach ADT podawane są podskórnie lub doustnie. W analizie przyjęto, że koszt podania substancji stosowanych podskórnie będzie rozliczany zgodnie z wyceną punktową świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Wycenę punktu obliczono na podstawie umów zawartych przez płatnika publicznego ze świadczeniodawcami na rok 2020 ważonych wielkością poszczególnych kontraktów dla świadczeń w zakresie urologii. Koszt jednego podania wynosi 66,21 zł.

#### Koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii

Koszt monitorowania leczenia DAR przyjęto na poziomie rocznego ryczału na diagnostykę w programie lekowym B.56 na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 50/2020/DGL. Wynosi on 2 758,08 zł rocznie (211,43 zł na cykl) i w modelu naliczany jest w czasie trwania terapii DAR (w oparciu o krzywą ToT).

Koszt monitorowania leczenia ADT przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla leku Zytiga (zlecenie nr 108/2015), zaktualizowany w oparciu o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w kategorii „Zdrowie”. Wartość przyjęta w modelu wynosi 81,17 zł.

#### Koszty leczenia działań niepożądanych

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty związane z leczeniem działań niepożądanych (AEs) w stopniu 3. i 4. oraz objawowych zdarzeń kosztnych (SSEs) – założono, że poza zmęczeniem i spadkiem masy ciała, ich leczenie wiąże się z hospitalizacją. Średni koszt hospitalizacji, który wyznaczono na podstawie statystyk JGP za rok 2018, jest w modelu naliczany jednorazowo (w momencie rozpoczęcia danej terapii). Przyjęte w modelu koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Koszty leczenia działań niepożądanych**

Terapia	Średni koszt leczenia (zł)	
	AEs	SSEs
DAR + ADT	252,14	3,95
ADT	178,64	5,73

AEs – działania niepożądane; SSEs – objawowe zdarzenia kosztne

#### Koszty leczenia po progresji

W modelu uwzględniono koszty aktywnego leczenia pacjentów będących w stanie mCRPC obejmującego maksymalnie trzy linie leczenia. Na koszty kolejnych linii leczenia składają się koszty terapii (octanem abirateronu, enzalutamidem, docetakselem, dichlorkiem radu Ra-223, BSC), podania leków oraz monitorowania leczenia. Koszty te zostały wyznaczone przy uwzględnieniu schematów dawkowania, udziałów substancji stosowanych w kolejnych liniach oraz czasu trwania terapii poszczególnymi lekami. Dodatkowo przyjęto, że wymagane jest ciągłe monitorowanie stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu aktywnego leczenia (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.7.5.). Przyjęte w modelu koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Koszty leczenia po progresji choroby (stan mCRPC)**

Terapia	Średni koszt leczenia (zł)		
	Koszt terapii	Koszt podania	Koszt monitorowania
DAR + ADT	93 256,00	1 059,10	4 246,54
ADT	111 228,13	1 241,16	4 992,68



Koszty opieki terminalnej

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

**Użyteczności stanów zdrowia**

W modelu wnioskodawcy przyjęto wartości użyteczności dla dwóch stanów zdrowia: nmCRPC oraz mCRPC, przy czym nie różnicowano wartości użyteczności w zależności od stosowanej terapii.

Wartości użyteczności dla stanu nmCRPC określono na podstawie badania ARAMIS (dane pacjenckie, ang. *patient-level data*). W tym stanie użyteczność naliczana jest od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia przerzutów lub zgonu pacjenta. Z kolei wartości użyteczności dla stanu mCRPC wyznaczono na podstawie raportów NICE: TA377 („Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated”) oraz TA580 („Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer”). W tym stanie użyteczność naliczana jest od wystąpienia przerzutów do zgonu pacjenta (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.4). Dodatkowo uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i 4. oraz objawowe zdarzenia kostne, wpływające na spadek użyteczności, którego wartość oszacowano na podstawie: Swinburn 2010, Doyle 2008, Nafees 2008, Armstrong 2009 oraz NICE TA580 (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 3.5.2). W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w podstawowej analizie wnioskodawcy wartości użyteczności.

**Tabela 31. Wartości użyteczności oszacowane w modelu wnioskodawcy dla poszczególnych stanów modelu**

Stan modelu	DAR + ADT	ADT
nmCRPC		
mCRPC	0,704	0,704
Spadek użyteczności z powodu AEs		
Spadek użyteczności z powodu SSEs		

AEs – działania niepożądane; SSEs – objawowe zdarzenia kostne

**Dyskontowanie**

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

**5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy****5.2.1. Wyniki analizy podstawowej****CUA – DAR + ADT vs. ADT****Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej**

Parametr				
	DAR + ADT	ADT	DAR + ADT	ADT
Koszt leczenia (zł)				
Koszt inkrementalny (zł)				
Efekt (QALY)				
Efekt inkrementalny (QALY)				

Parametr				
	DAR + ADT	ADT	DAR + ADT	ADT
ICUR (zł/QALY)				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DAR+ADT w miejsce ADT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania DAR+ADT vs ADT wyniósł [redacted]. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### CCA – DAR + ADT vs. APA + ADT

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	DAR + ADT		APA + ADT
	[redacted]	[redacted]	
Koszt leczenia (zł)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym koszty leków	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt (QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CUR (zł/QALY)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt leczenia przy zastosowaniu leczenia DAR + ADT wynosi [redacted], natomiast CUR wynosi [redacted]. Z kolei oszacowany koszt leczenia APA + ADT wynosi [redacted] a CUR wynosi [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badań dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości (CUA, CCA) oraz analizę probabilistyczną (CUA).

#### Analiza jednokierunkowa

#### CUA – DAR + ADT vs. ADT

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 21 scenariuszy, oceniających wpływ zmiany wartości wybranych parametrów: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, efektywności klinicznej porównywanych terapii, użyteczności, czasu trwania terapii i kosztów. Wartość ICUR [redacted].

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy [redacted]

– ICUR przyjmował wartości [redacted]

największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie [redacted]

Z kolei największy wpływ na wzrost [redacted]

<sup>1</sup> 155 514 zł/QALY

ICUR ma [redacted] (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6 i Aneks B.3.).

### CCA – DAR + ADT vs. APA + ADT

W ramach analizy wrażliwości przetestowano łącznie 32 scenariusze, oceniające wpływ zmiany wartości wybranych parametrów: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, efektywności klinicznej porównywanych terapii, użyteczności, czasu trwania terapii i kosztów.

Zakres zmienności wielkości kosztów leczenia DAR+ADT [redacted] – wartość kosztów wyniosła kolejno [redacted]. Największy wpływ na spadek wielkości kosztów miało przyjęcie [redacted], natomiast największy wpływ na wzrost kosztów miało przyjęcie [redacted]. Zakres zmienności CUR wyniósł [redacted] - CUR przyjmował wartości kolejno [redacted]. Największy wpływ na spadek CUR miało [redacted].

[redacted] (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6 i Aneks C.4.).

Z kolei zakres zmienności wielkości kosztów leczenia APA+ADT wyniósł od [redacted] - wartość kosztów wynosiła [redacted]. Największy wpływ na spadek wielkości kosztów miało przyjęcie [redacted], natomiast największy wpływ na wzrost kosztów miało [redacted]. Zakres zmienności CUR wyniósł od [redacted] – CUR przyjmował wartości [redacted]. Największy wpływ na spadek CUR miało [redacted].

[redacted], natomiast największy wpływ na wzrost CUR miało przyjęcie [redacted] (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 6 i Aneks C.4.).

### Analiza probabilistyczna

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej DAR+ADT względem ADT, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7, wynosi [redacted]. Szczegółowe wyniki przedstawiają zamieszczone poniżej wykresy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Porównanie DAR vs. APA wykonano przy wykorzystaniu CCA. W AE nie wykonano porównania z ENZ, który jak wskazano w piśmie znak OT.4331.42.2020.BK.2, może stanowić dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji w części populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego (patrz również: rozdz. 3.6)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	?	Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta), bowiem <i>wydatki świadczeniobiorców ograniczały się jedynie do niewielkiego współpłacenia pacjentów za leki ADT. Ponadto, ADT stosowano ciągle we wszystkich ramionach, przez co nie stanowią one znaczących kosztów różniących. W związku z tym pominięto prezentację wyników dla perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów, uznając je za zbieżne.</i> (AE wnioskodawcy rozdz. 2.5)
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	- Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi 27-letniemu. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów w modelu (na podstawie badania ARAMIS) wynoszący [redacted] lat oraz charakterystykę rozpatrywanego problemu zdrowotnego wydaje się, że horyzont 27-letni może być za długi. W analizie wrażliwości testowano horyzont 5-letni – zgodnie z przekazanym modelem elektronicznym wnioskodawcy, w ramieniu DAR po 5 latach ok. [redacted] pacjentów znajduje się w stanie przed progresją, ok. [redacted] pacjentów w stanie po progresji i ok. [redacted] w stanie zgon, przy czym po 10 latach w stanie przed progresją znajduje się [redacted] w stanie po progresji [redacted] natomiast w stanie zgon [redacted] pacjentów (w ramieniu ADT, po 5 latach kolejno: [redacted] pacjentów; po 10 latach kolejno: [redacted] pacjentów).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości CUA i CCA przeprowadzono analizę jednokierunkową, w której przetestowano kolejno 21 i 32 scenariusze oraz analizę probabilistyczną (CUA).

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy wykorzystano model PSM (ang. *partitioned survival model*), tzw. model pola pod krzywą, który był już kilkakrotnie przedmiotem oceny AOTMiT (m.in. AWA Bortezomib Zentiva 2018, AWA Kyrpolis 2018, AWA Darzalex 2018, AWA Ninlaro 2019, AWA Erleada 2019). Głównym ograniczeniem tej metody jest konieczność ekstrapolacji wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Dostępne dane z badania ARAMIS obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (27 lat). W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania ARAMIS.*
- *Stosowanie kolejnych linii leczenia wpływa jedynie na koszty i nie ma odzwierciedlenia w efektach zdrowotnych.*

#### Dodatkowe ograniczenia:

- *Nieuwzględnienie w CCA dodatkowego komparatora w postaci enzalutamidu.*

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *Charakterystykę pacjentów determinującą koszty leków (masa ciała, powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania ARAMIS. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie.*
- *Analiza MFS została przeprowadzona na danych z datą odcięcia 3 września 2018 r. po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca, natomiast OS na danych z datą odcięcia 15 listopada 2019 r., co odpowiada medianie czasu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca.*
- *Dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię DAR + ADT z terapii ADT (tzw. cross-over). W związku z tym ekstrapolacja krzywych OS z badania ARAMIS uwzględniona w analizie obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.*
- *W badaniu ARAMIS dwóch niezależnych badaczy z ośrodka centralnego oceniało wyniki pacjentów pod kątem kryteriów włączenia do badania i oceny skuteczności. W wyniku powtórnej oceny u 5,2% pacjentów w ramieniu DAR oraz 7,0% pacjentów w ramieniu PLC retrospektywnie stwierdzono obecność przerzutów baseline. Analizę podstawową przeprowadzono z cenzurowaniem przerzutów baseline (analiza BMC). Pacjenci z przerzutami baseline zostali uwzględnieni w analizie wrażliwości (analiza BME).*
- *Dane o jakości życia w badaniu ARAMIS były zbierane w początkowym okresie badania, stąd użyteczności po wystąpieniu przerzutów oparte są na niewielkiej liczbie obserwacji i odzwierciedlają wyłącznie początkowe, zazwyczaj bezobjawowe stadium choroby, przez co mogą nie reprezentować użyteczności zdrowotnych dla całego stanu mCRPC (od wystąpienia przerzutów do zgonu). W związku z tym dla stanu mCRPC zdecydowano się przyjąć wartość pozyskaną z literatury. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.*
- *Ze względu na brak ceny APA obowiązującej w warunkach polskich, cenę leku przyjęto w oparciu o ceny zagraniczne dostępne w refundacji, które pozyskano z serwisu IkarPro oraz niesystematycznego przeglądu literatury.*

- Z uwagi na brak ceny i niską wiarygodność porównania pośredniego z APA + ADT nie jest możliwe opracowanie wiarygodnej analizy ekonomicznej dla tego porównania. W związku z tym analizę ekonomiczną dla tego porównania opracowano w formie analizy kosztów-konsekwencji. W analizie tej przedstawiono jedynie wyniki modelu uzyskane przy uwzględnieniu osobno danych z badania ARAMIS i SPARTAN, bez uwzględniania dodatkowego dostosowania wyników tych badań.
- Przyjęta struktura terapii ADT jest oparta na danych dotyczących sprzedaży poszczególnych substancji w populacji dorosłych mężczyzn, bez rozróżnienia między stadia choroby. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z nmCRPC oraz mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.
- Rozpowszechnienie schematów stosowanych w leczeniu mCRPC określono na podstawie danych epidemiologicznych wynikających z aktualnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.56. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Podczas walidacji wewnętrznej błędy nie zostały wykryte (AE wnioskodawcy: rozdz. 7.1).

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono analizę złożoną do kanadyjskiej agencji HTA, której wyniki porównano z wynikami niniejszego modelu. (AE wnioskodawcy rozdz. 7.2).

#### Walidacja zewnętrzna

W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy (AE wnioskodawcy: rozdz. 7.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Należy jednak podkreślić, iż w piśmie w sprawie niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o porównanie DAR z dodatkowym komparatorem (patrz: rozdz. 3.6),. W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa DAR, APA oraz enzalutamidu (ENZ), jednak nie przedstawiono porównania kosztów z dodatkową technologią alternatywną, tj. ENZ. Biorąc pod uwagę powyższe zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii darolutamidem, apalutamidem i enzalutamidem w ramach obliczeń własnych Agencji. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Koszty terapii DAR, APA i ENZ

Koszt	DAR		APA		ENZ	
	██████	██████	Wg AE	██████	Wg Obw. MZ	██████
Koszt opakowania	██████	██████	13 982,06	██████	13 961,81	██████
Koszt 1 tabletki (zł)	██████	██████	116,52	██████	124,66	██████

Koszt	DAR		APA		ENZ	
			Wg AE		Wg Obw. MZ	
Dawkowanie na podst. ChPL (liczba tabletek/dzień)	4 <sup>2</sup>					
Koszt dziennej dawki (zł)			466,07		498,64	
Koszt roczny na 1 pacjenta (zł)			170 231,58		182 126,83	

<sup>2</sup> ChPL Nubeqa: „zalecana dawka to 600mg darolutamidu (dwie tabletki po 300mg) przyjmowane dwa razy na dobe, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg”; ChPL Erleada: „zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej.”; ChPL Xtandi: „zalecana dawka enzalutamidu to 160mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.”

Roczny koszt stosowania DAR u 1 pacjenta wynosi [redacted]. Oszacowany roczny koszt [redacted] kosztu APA oszacowanego na podstawie ceny przyjętej w AE wnioskodawcy (rozdz. 5.1.2) oraz kosztu ENZ oszacowanego na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych. Z kolei koszt oszacowany [redacted] jest [redacted].

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność DAR, APA i ENZ oraz brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego (rozdz. 4) nie jest obecnie możliwe określenie, czy i która z wymienionych substancji czynnych może przynieść dodatkowe korzyści kliniczne.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię skojarzoną DAR+ADT z ADT przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Nubeqa w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

[redacted] wartość progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 155 514 zł).

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie [redacted] ocenających wpływ zmiany wartości wybranych parametrów: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, efektywności klinicznej porównywanych terapii, użyteczności, czasu trwania terapii i kosztów, [redacted]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej DAR+ADT względem ADT, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, [redacted]

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja [redacted]

Analizę przeprowadzono za pomocą modelu typu PSM (ang. *partitioned survival model*), tzw. modelu pola pod krzywą – głównym ograniczeniem tej metody jest konieczność ekstrapolacji wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy – w tym przypadku dane z ok. 18 miesięcy (mediana okresu obserwacji) ekstrapolowano w 27-letnim horyzontie czasowym.

Należy przy tym podkreślić, że zarówno mediana OS jak i PFS są parametrami niepewnymi, a rzeczywisty przebieg krzywych PFS i OS jest nieznan z względu na brak długookresowych danych, przez co konieczna była ekstrapolacja danych klinicznych ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji na 27-letni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii analityków Agencji wyniki analizy wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.

Dla porównania DAR+ADT vs. APA+ADT przeprowadzono CCA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt leczenia przy zastosowaniu leczenia DAR + ADT wynosi [redacted]



[redacted], natomiast CUR wynosi [redacted]. Z kolei oszacowany koszt leczenia APA + ADT wynosi [redacted], a CUR wynosi [redacted].

Należy również zauważyć, że w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono porównania z ENZ, który biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne (tj. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka przerzutów u dorosłych mężczyzn) stanowi dodatkowy komparator, analogicznie do APA.

W związku z powyższym zdecydowano o oszacowaniu rocznych kosztów stosowania DAR, ADA i ENZ. Roczny koszt stosowania DAR u 1 pacjenta wynosi [redacted]. Oszacowany roczny koszt DAR [redacted] kosztu APA oszacowanego na podstawie ceny przyjętej w AE wnioskodawcy (rozdz. 5.1.2) oraz kosztu ENZ oszacowanego na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych. Z kolei koszt DAR oszacowany [redacted] jest [redacted].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa) dodanego do terapii deprywacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach programu lekowego (PL) B.56 o odpowiednio zmienionych zapisach.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2021-2022).

##### Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli mężczyźni z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (PL).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Nubeqa w rozważanej populacji docelowej chorych na opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Nubeqa w rozważanej populacji docelowej chorych na opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów w ramach proponowanego programu lekowego w nowej grupie limitowej oraz równoległe objęcie refundacją apalutamidu (produkt leczniczy Erleada) w analogicznym wskazaniu.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, statusu refundacyjnego APA, efektywności terapii ADT, kosztów leków stosowanych po progresji oraz udziałów poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Przetestowano łącznie 5 alternatywnych scenariuszy.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2. AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.5.1. BIA wnioskodawcy. W analizie zastosowano modelowanie leczenia pacjentów z populacji docelowej, z wykorzystaniem wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

##### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

- danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz map potrzeb zdrowotnych (MPZ),
- przeglądu piśmiennictwa wnioskodawcy dot.: częstości występowania CRPC, częstości występowania przerzutów u pacjentów z CRPC, przeżycia wolnego od przerzutów u pacjentów z nmCRPC, częstości występowania wysokiego ryzyka przerzutów u pacjentów z nmCRPC, odsetka pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.1)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Prognoza liczby pacjentów z rakiem prostaty (PC) na lata 2018-2022	2021 – 20 456 2022 – 21 492	trend liniowy na podst. danych KRN za lata 1999-2017
B.	Współczynnik korygujący (zapadalność wg MPZ / zapadalność wg KRN)	1999-2012 – 1,33 2013-2022 – 1,47	wart. współczynnika na podst. danych KRN i MPZ: dla lat 1999-2012 na podst. danych z 2012 r.; dla lat 2012-2022 na podst. danych z 2016 r.
C.	Skorygowana prognoza liczby pacjentów z PC na lata 2018-2022	2021 – 29 989 2022 – 31 508	trend liniowy na podst. skorygowanych danych KRN
D.	Częstość występowania CRPC w ciągu 10 lat od podjęcia ADT	24,7%	oszacowano na podst. Aly 2020
E.	Odsetek pacjentów bez przerzutów w momencie diagnozy CRPC	22,9%	średnia ważona na podst. Xie 2019, Sourbeer 2015 i Westgeest 2018
F.	Przeżycie wolne od przerzutów dla pacjentów z nmCRPC	81%-85% (rocznie)	średnia na podst. Nguyen-Nielsen 2015 i Moreira 2016
G.	Odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem przerzutów (PSADT < 10 miesięcy)	58,39%	średnia ważona na podst. Hernandez 2015, Howard 2017
H.	Odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG	80,82%	średnia ważona na podst. Shah 2019
I.	Pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w danym roku	2021 – 731 2022 – 772	szacunki wnioskodawcy na podstawie powyższych danych
J.	Pacjenci zdiagnozowani z nmCRPC w latach wcześniejszych	2021 – 2 305 2022 – nd.	
K.	Liczebność populacji docelowej łącznie	2021 – 3 036 2022 – 772	I. + J.

Wnioskodawca założył, że pacjenci u których zdiagnozowano nmCRPC w latach wcześniejszych będą włączani do programu lekowego sukcesywnie, tj. 50% w I. roku i 50% w II. roku. Zatem liczba pacjentów z populacji docelowej wyniesie 1 884 pacjentów w 2021 r. oraz 1 729 pacjentów w 2022 r.

#### Dawkowanie

Zgodnie z rozdz. 3.6.2. AE wnioskodawcy DAR stosuje się w dawce 1200 mg dziennie. Czas trwania leczenia DAR naliczany jest w oparciu o krzywą ToT – analogicznie jak w AE wnioskodawcy.

#### Koszty

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. 5.1.2.), uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8.):

- koszty leków: DAR, ADT i APA,
- koszty podania leków
- koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania w programie lekowym,
- koszty leczenia po progresji choroby (tj. koszty terapii, podania i monitorowania)
- koszty monitorowania po progresji
- koszty leczenia działań niepożądanych

- koszty opieki terminalnej.

## Udziały w rynku

Na podstawie opinii ekspertów w analizie wnioskodawcy przyjęto, że po objęciu refundacją spośród pacjentów z populacji docelowej (tabela 29) DAR lub APA będzie stosować [REDACTED]

Tabela 37. Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego w scenariuszu nowym

Wariant	I rok			II rok		
	DAR	APA	ADT	DAR	APA	ADT
Refundacja DAR i APA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Refundacja DAR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		1 884	1 729
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Refundacja DAR i APA	[REDACTED]	[REDACTED]
	Refundacja DAR	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), przy równoczesnym objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada (apalutamid), spowoduje [REDACTED]

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy w perspektywie wspólnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – refundacja DAR i APA (mln zł)

Kategoria kosztów	[REDACTED]		[REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – refundacja DAR (mln zł)

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenie o [redacted] stanowi założenie arbitralne wnioskodawcy. W związku z brakiem wiarygodnych danych nie jest jednak możliwe zweryfikowanie przyjętego przez wnioskodawcę założenia.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenie o [redacted] stanowi założenie arbitralne wnioskodawcy. W związku z brakiem wiarygodnych danych nie jest jednak możliwe zweryfikowanie przyjętego przez wnioskodawcę założenia.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należy przy tym wskazać, że w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono ENZ, który jak wskazano w piśmie znak OT.4331.42.2020.BK.2, może stanowić dodatkowy komparator dla ocenianej interwencji (patrz również: rozdz. 3.6).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Otrzymane przez wnioskodawcę wyniki wskazują, że w przypadku zakładanego równoczesnego objęcia refundacją DAR i APA deklarowana we wniosku wieć koszt dostaw będzie [redacted], natomiast w przypadku objęcia refundacją wyłącznie DAR deklarowana wielkość dostaw będzie [redacted] w I. i II. roku refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 6 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, wykorzystano dane z raportów KRN, MPZ oraz zagranicznych badań epidemiologicznych. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- Rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.
- W związku z wykorzystaniem w analizie BIA wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy BIA.
- W przypadku pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani z nmCRPC przed 2021 rokiem i otrzymają terapię DAR w drugim roku analizy, nie uwzględniono kosztów ADT w 1. roku analizy (również w scenariuszu istniejącym).
- Nie dysponowano danymi dotyczącymi ceny APA obowiązującej w warunkach polskich, a porównanie pośrednie DAR + ADT vs APA + ADT cechuje się niską wiarygodnością. W związku z tym założenia dotyczące schematu APA + ADT są niepewne.
- W analizie przyjęto, że rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych), co pozostaje bez istotnego wpływu na wyniki analizy.

#### Dodatkowe ograniczenia

- Wnioskodawca wskazuje, że po wystąpieniu przerzutów koszty związane z leczeniem ADT naliczane są zgodnie z krzywą PPS. Nie wyjaśniono jednak czym jest krzywa PPS.
- Liczbę pacjentów stosujących ocenianą interwencję w kolejnych latach analizy, przyjęto w oparciu o opinie ekspertów. W dokumentach, do których odwołuje się wnioskodawca nie odnaleziono jednak przyjętych w analizie wartości

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, w której testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, statusu refundacyjnego APA, efektywności terapii ADT, kosztów leków stosowanych po progresji oraz udziałów poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Przetestowano łącznie 6 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.1 oraz Aneks A.1) – w rozdz. 2.6.2 AWB wnioskodawcy wskazano, że wariant minimalny oszacowano w oparciu o dane niemieckie, dotyczące liczebności populacji docelowej dla APA w Niemczech, zdefiniowanej jako pacjenci z nmCRPC i wysokim ryzykiem przerzutów, natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto, że w I. roku refundacji DAR i APA będą stosowane u 1000 pacjentów.

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w powyższych scenariuszach wynoszą:

- przy założeniu równoczesnego objęcia refundacją DAR i APA:
  - w scenariuszu minimalnym [redacted] kolejno w I. i II roku analizy
  - w scenariuszu minimalnym [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy
  - w scenariuszu maksymalnym [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy
  - w scenariuszu maksymalnym [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy
- przy założeniu objęcia refundacją DAR bez równoczesnego objęcia refundacją APA:
  - w scenariuszu minimalnym [redacted] kolejno w I. i II roku analizy
  - w scenariuszu minimalnym [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy
  - w scenariuszu maksymalnym [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy
  - w scenariuszu maksymalnym [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym (mln zł)**

Kategoria kosztów	[redacted]		[redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa – refundacja DAR i APA</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz minimalny – refundacja DAR i APA</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz maksymalny – refundacja DAR i APA</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów				
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
<b>Analiza podstawowa – refundacja DAR</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz minimalny – refundacja DAR</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz maksymalny – refundacja DAR</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Zakres zmienności wyników analizy wrażliwości wnioskodawcy przy założeniu równoczesnego objęcia refundacją DAR i APA, wyniósł od [redacted] w I. i II. roku analizy [redacted] oraz ok. [redacted] i [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy [redacted] w scenariuszu zakładającym wcześniejsze objęcie refundacją APA niż DAR (koszty inkrementalne wyniosły [redacted] oraz [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy) do [redacted] w I. roku i [redacted] w II. roku analizy [redacted] w scenariuszu w którym liczebność populacji docelowej, włączanej do leczenia w programie przyjęto na podstawie Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 22/2020 z dnia 12 marca 2020 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erleada (apalutmid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (koszty inkrementalne wyniosły [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy).

Wskazane powyżej scenariusze zostały przez wnioskodawcę uznane za scenariusze minimalny i maksymalny po przeprowadzeniu AW.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Jak wskazano w poprzednich rozdziałach, ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest nieuwzględnienie dodatkowego komparatora w postaci ENZ. Jednak ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających zweryfikowanie arbitralnych założeń wnioskodawcy (patrz: tabela 18) dotyczących [redacted], odstąpiono od obliczeń własnych wpływu na budżet płatnika publicznego z uwzględnieniem dodatkowego komparatora. Oszacowania kosztu stosowania każdej z substancji czynnych w przeliczeniu na jednego pacjenta przedstawiono w rozdz. 5.3.4.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] przy założeniu równoczesnego objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada [redacted]. Natomiast przy założeniu, że [redacted]



W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę 6 alternatywnych scenariuszy, w których testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, statusu refundacyjnego APA, efektywności terapii ADT, kosztów leków stosowanych po progresji oraz udziałów poszczególnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia na wyniki analizy podstawowej.

– w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nubeqa koszty po stronie płatnika publicznego

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych (przy założeniu równoczesnego objęcia refundacją APA) ma przyjęcie w modelu

koszty inkrementalne

w I. i II. roku analizy i są

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma założenie o – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą

kolejno w I. i II. roku analizy i są niższe o w I. i II. roku analizy oraz ok. o i kolejno w I. i II. roku analizy.

Wydaje się, że duży wpływ na rzeczywistą wielkość wydatków płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Nubeqa, będzie miała decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Erleada.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz arbitralne założenia wnioskodawcy dotyczące rozpowszechnienia DAR i APA w populacji docelowej oraz odsetka pacjentów włączanych do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego, w opinii analityków Agencji wyniki BIA wnioskodawcy należy interpretować z ostrożnością.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na:

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie kolejno w I. i II. roku refundacji. Uwolnione środki oszacowane maksymalne koszty finansowania produktu leczniczego Nubeqa poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Analicyści Agencji nie zgłaszają uwag do zapisów proponowanego programu lekowego. Ekspert kliniczny dr hab. n. med. Jakub Kucharz również nie zgłosił uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) we wskazaniu leczenie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*, nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dniach 16.11.-1.12.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Nubeqa, darolutamidum. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach podkreśla się konieczność równoległego stosowania terapii deprywacji androgenów. Dwie spośród odnalezionych rekomendacji pozytywnych są rekomendacjami warunkowymi – w rekomendacji CADTH warunkiem objęcia refundacją jest poprawa efektywności kosztowej, zaś w rekomendacji NICE – dostarczenie leku w cenie zgodnej z ustaleniami umowy handlowej. Odnaleziono również informację walijskiej AWMSG, iż odstąpiono od oceny ze względu na wniosek złożony do NICE. NCPE stwierdziło konieczność przeprowadzenia pełnego raportu HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności darolutamidu w porównaniu z obecnym stanem opieki. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla leku Nubeqa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Darolutamid z ADT w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem prostaty bez przerzutów, z dużym ryzykiem przerzutów (wysokie ryzyko definiowane jako PSADT ≤10 miesięcy) i z dobrym ECOG PS	<p>Rekomendacja: <b>pozytywna (warunkowa)</b></p> <p>Komitet pERC warunkowo zaleca refundację DAR w połączeniu z ADT w leczeniu pacjentów z nmCRPC, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia przerzutów, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</p> <p>W badaniu rejestracyjnym dla DAR ARAMIS wysokie ryzyko zdefiniowano jako PSADT wynoszący ≤ 10 miesięcy podczas ciągłej ADT i oporność na kastrację zgodnie z kryteriami PCWG2. Brak przerzutów określano na podstawie ujemnego badania TK i ujemnego badania kości. Pacjenci powinni mieć dobry stan sprawności. Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub progresji choroby w badaniu radiologicznym.</p> <p>Komitet, na podstawie wyników badania stwierdził, że stosowanie DAR w skojarzeniu z ADT w porównaniu z monoterapią ADT przynosi istotną klinicznie korzyść wykazano IS i klinicznie różnice na korzyść DAR w zakresie MFS, OS, QoL oraz profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Komitet ocenił, że stosowanie DAR przynosi pacjentom korzyści takie jak: opóźnienie wystąpienia objawów i progresji choroby, przedłużenie przeżycia, utrzymanie jakości życia i możliwość wyboru dodatkowego leczenia.</p> <p>Ponadto Komitet uwzględnił dowody z badań przedstawione w drodze pośredniego porównania leczenia z komparatorami: apalutamidem i enzalutamidem. Stwierdzono, że porównanie skuteczności i bezpieczeństwa darolutamidu, apalutamidu i enzalutamidu na podstawie tych danych nie jest wiarygodne.</p> <p>Komitet pERC stwierdził, że przy zaproponowanej cenie DAR w połączeniu z ADT nie jest opłacalny w porównaniu z monoterapią ADT. Komitet uznał, że brak badań bezpośrednio porównujących DAR z komparatorami oraz brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego uniemożliwia oszacowanie efektywności kosztowej, która mogłaby stanowić podstawę przedłożonej oceny ekonomicznej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>G-BA 2020 (Niemcy)</b>	Rak prostaty, bez przerzutów, wysokie ryzyko przerzutów	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Ocena korzyści ze stosowania DAR opiera się na wynikach rejestracyjnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy III ARAMIS. Stosowanie DAR wykazuje dodatkową korzyść względem stosowania wyłącznie ADT i obserwacji.
<b>HAS 2020 (Francja)</b>	Darolutamid w połączeniu z ADT w leczeniu raka prostaty opornego na kastrację bez przerzutów u dorosłych mężczyzn z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów, definiowanym przez PSADT ≤10 miesięcy	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> Komisja uważa, że Nubeqa (darolutamid) w połączeniu z ADT zapewnia umiarkowaną poprawę rzeczywistych korzyści (zgodnie ze skalą ASMR III), podobne jak Xtandi (enzalutamid) lub Erleada (apalutamid).
<b>NICE 2020 (Wielka Brytania)</b>	Darolutamid w skojarzeniu z ADT do leczenia opornego na kastrację raka prostaty bez przerzutów	Rekomendacja: <b>pozytywna (warunkowa)</b> DAR w połączeniu z ADT jest zalecany we wskazaniu zarejestrowanym tj., jako opcja w leczeniu nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów. Pozytywna decyzja refundacyjna uwarunkowana jest dostarczeniem darolutamidu przez firmę zgodnie z podpisaną umową handlową. U pacjentów z rakiem prostaty nie reagującym na leczenie hormonalne (ADT), ale bez przerzutów, jedynym dostępnym leczeniem jest kontynuowanie ADT. DAR dodany do ADT stanowi kolejną opcję terapeutyczną Dowody z badań klinicznych wykazują, że u pacjentów stosujących DAR z ADT czas do wystąpienia przerzutów jest dłuższy niż u pacjentów stosujących wyłącznie ADT. Wyniki badań sugerują, że DAR wydłuża czas przeżycia, jednakże nie są dostępne wyniki dla dłuższej perspektywy czasowej. Wykazano akceptowalną efektywność kosztową DAR, w związku z czym jest zalecany jako opcja terapeutyczna w połączeniu z ADT.
<b>SMC 2020 (Szkocja)</b>	Leczenie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem prostaty bez przerzutów, z dużym ryzykiem przerzutów	Rekomendacja: <b>pozytywna</b> W badaniu rejestracyjnym III fazy u mężczyzn z nmCRPC wysokiego ryzyka leczenie DAR było bardziej skuteczne niż placebo w ocenie przeżycia bez przerzutów. Wysokie ryzyko zdefiniowano jako PSADT ≤10 miesięcy i PSA ≥2 ng/ml. Pacjenci z obu grup otrzymywali ADT lub przeszli obustronną orchidektomię. SMC uważa, że leczenie DAR dostępne w programie, to rozwiązanie zapewniające efektywność kosztową terapii.

**ADT** – terapia deprivacji androgenów (ang. *androgen-deprivation therapy*); **ASMR** – stopień korzyści z leczenia (fr. *amelioration du service medical rendu*); **AWMSG** – All Wales Medicines Strategy Group; **CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; **DAR** – darolutamid; **ECOG PS** – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; **G-BA** – Gemeinsame Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **HTA** – ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*); **MFS** – przeżycie wolne od przerzutów (ang. *metastasis-free survival*); **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **nmCRPC** – oporny na kastrację rak prostaty bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*); **OS** – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); **pCODR** – pan-Canadian Oncology Drug Review; **PCWG2** – Prostate Cancer Working Group 2; **pERC** – pCODR Expert Review Committee; **PSA** – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate-specific antigen*); **PSADT** – czas podwojenia antygenu specyficznego dla prostaty (ang. *prostate-specific antigen doubling time*); **QoL** – jakość życia (ang. *quality of life*); **SMC** – Scottish Medicines Consortium; **TK** – tomografia komputerowa

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2019; [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg\\_08\\_10/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en) (data dostępu: 1.12.2020 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Nubeqa jest finansowany [redacted] spośród krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.10.2020 r., znak PLR.4500.646.2020.14.MN (data wpływu do AOTMiT 09.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 02.11.2020 r., znak OT.4331.42.2020.BK.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.11.2020 r. pismem znak BHP/MA/AOTMiT-06/2020 z dnia 20.11.2020 r.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi  $<50$  ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o  $>50\%$  ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA  $>2$  ng/ml

lub

- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów (nmCRPC, ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*) z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako stan kiedy choroba jest niewykrywalna oraz nie ma dowodów na obecność odległych przerzutów, utrzymywany jest kastracyjny poziom testosteronu, a mimo to czas podwojenia PSA (ang. PSA doubling time, PSADT) wynosi poniżej 10 miesięcy.

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał terapię deprywacji androgenowej (ADT) oraz dodatkowo niefinansowany ze środków publicznych apalutamid w skojarzeniu z ADT. Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych uwzględnił dodatkowy komparator – enzalutamid. Wymienione technologie stanowią aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu. Podejście jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej. Wszystkie wytyczne opublikowane po rejestracji darolutamidu rekomendują jego stosowanie w połączeniu z ADT lub po obustronnej orchidektomii, w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT  $>10$  miesięcy). Wytyczne kanadyjskie (CUA-CUOG 2019, opracowane przed rejestracją darolutamidu) zalecają stosowanie apalutamidu lub enzalutamidu. Wytyczne opublikowane przed rokiem 2019, w tym polskie, nie zawierają zaleceń dotyczących żadnego z antagonistów receptora androgenowego, jedynie utrzymywanie kastracyjnego poziomu testosteronu oraz obserwację PSA lub chemioterapię, inne leki hormonalne lub radioterapię (zwykle w przypadku pogorszenia stanu pacjenta).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej porównującym technologię wnioskowaną z placebo (badanie ARAMIS) dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od przerzutów (MFS) wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od przerzutów (40,4 m-ca vs 18,4 m-ca, HR=0,41; 95% CI: 0,34; 0,50;  $p<0,001$  w analizie bez cenzurowania oraz 40,5 m-ca vs 22,1 m-ca, HR=0,36; 95% CI: 0,29; 0,44;  $p<0,001$  w analizie z cenzurowaniem danych pacjentów). Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych

w badaniu (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji PSA, czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty, czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego) również wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść darolutamidu względem placebo.

Zestawienie wyników z trzech randomizowanych badań, tj. ARAMIS (darolutamid vs placebo), SPARTAN (apalutamid vs placebo) oraz PROSPER (enzalutamid vs placebo) wykazało istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od przerzutów w grupach stosujących darolutamid, apalutamid oraz enzalutamid w porównaniu do grup stosujących placebo. W analizie ostatecznej dla przeżycia całkowitego również wykazano istotne statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupach stosujących darolutamid, apalutamid oraz enzalutamid względem placebo. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach, poszczególne terapie wykazują istotną statystycznie różnicę względem placebo, na korzyść darolutamidu, apalutamidu i enzalutamidu.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ARAMIS wykazano, że stosowanie darolutamidu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (RR=1,08; 95% CI: 1,03; 1,14), w tym AE 3. lub 4. stopnia ogółem (RR=1,27; 95% CI: 1,04; 1,55). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonów. Analiza wyników przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 m-ca wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie DAR+ADT w porównaniu do grupy PLC+ADT, u których występowało zmęczenie (RR=1,39; 95% CI: 1,01; 1,92), zmęczenie lub astenia (RR=1,39; 95% CI: 1,06; 1,83), wysypka (RR=3,25; 95% CI: 1,26; 8,37), bóle w kończynach (RR=1,77; 95% CI: 1,05; 2,99), ból mięśniowo-szkieletowy ogółem (RR=1,95; 95% CI: 1,005; 3,80) oraz choroba niedokrwienna serca stopnia 3. lub 4. (RR=4,65; 95% CI: 1,07; 20,13).

Zestawienie wyników z badań ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER wykazało, że porównywane schematy złożone (darolutamid+ADT, apalutamid+ADT i enzalutamid+ADT) zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń w stopniu 3. i 4., a także zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Szczegółowa analiza wyników tych badań wskazuje, że porównywane schematy złożone zwiększają ryzyko zmęczenia, zaś schematy darolutamid+ADT i apalutamid+ADT również wysypki (ogółem) oraz bólu w kończynach.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię skojarzoną DAR+ADT z ADT przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Nubeqa w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego

wartość proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 155 514 zł).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi zł. Oszacowana wartość progowa jest od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badań dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad wybranym komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej DAR+ADT względem ADT, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości proggu opłacalności,

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja

Dla porównania DAR+ADT vs. APA+ADT przeprowadzono CCA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt leczenia przy zastosowaniu leczenia DAR + ADT wynosi , natomiast CUR wynosi . Z kolei oszacowany koszt leczenia APA + ADT wynosi , a CUR wynosi .

<sup>2</sup> 155 514 zł/QALY



Należy również zauważyć, że w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono porównania z ENZ, który biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne (tj. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka przerzutów u dorosłych mężczyzn) stanowi dodatkowy komparator, analogicznie do APA.

W związku z powyższym zdecydowano o oszacowaniu rocznych kosztów stosowania DAR, ADA i ENZ. Roczny koszt stosowania DAR u 1 pacjenta wynosi [redacted]. Oszacowany roczny koszt DAR [redacted] kosztu APA oszacowanego na podstawie ceny przyjętej w AE wnioskodawcy (rozdz. 5.1.2) oraz kosztu ENZ oszacowanego na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych. Z kolei koszt DAR oszacowany [redacted] jest [redacted].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] przy założeniu równoczesnego objęcia refundacją produktu leczniczego Erleada [redacted]. Natomiast przy założeniu, że [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę 6 alternatywnych scenariuszy. [redacted] – w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Nubeqa koszty po stronie płatnika publicznego [redacted].

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych (przy założeniu równoczesnego objęcia refundacją APA) ma przyjęcie w modelu [redacted]

[redacted] koszty inkrementalne [redacted] w I. i II. roku analizy i są [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast największy wpływ na spadek wielkości kosztów inkrementalnych ma założenie o [redacted] – koszty inkrementalne w tym scenariuszu wynoszą [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy i są niższe o [redacted] w I. i II. roku analizy [redacted] oraz ok. o [redacted] i [redacted] kolejno w I. i II. roku analizy [redacted].

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych. W rekomendacjach podkreśla się konieczność równoległego stosowania terapii deprivacji androgenów. Dwie spośród odnalezionych rekomendacji pozytywnych są rekomendacjami warunkowymi – w rekomendacji CADTH warunkiem objęcia refundacją jest poprawa efektywności kosztowej, zaś w rekomendacji NICE – dostarczenie leku w cenie zgodnej z ustaleniami umowy handlowej. Odnaleziono również informację walijskiej AWMSG, iż odstąpiono od oceny ze względu na wniosek złożony do NICE. NCPE stwierdziło konieczność przeprowadzenia pełnego raportu HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności darolutamidu w porównaniu z obecnym stanem opieki.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (<b>§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano terapię deprivacji androgenowej oraz nier refundowany obecnie w Polsce apalutamid. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Nubeqa ma być stosowany u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów z progresją biochemiczną. W zbliżonym wskazaniu, tj. u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z progresją w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, są obecnie refundowane enzalutamid oraz octan abirateronu. Biorąc pod uwagę, że we wnioskowanym programie lekowym progresja następująca w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu nie jest kryterium wykluczającym z leczenia darolutamidem, przynajmniej dla części pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego komparatorem będzie enzalutamid oraz octan abirateronu.</p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań:  <b>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</b></p>	<p>?</p>	<p>Wnioskodawca zaznaczył, iż octan abirateronu nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu w związku z czym nie będzie technologią alternatywną dla darolutamidu (DAR), co ostatecznie uznano za prawidłowe uzasadnienie.</p> <p>Przedstawiono natomiast uzupełnienie analiz, w którym zaprezentowano porównanie darolutamidu względem apalutamidu i enzalutamidu w oparciu o trzy rejestracyjne badania randomizowane III fazy, porównujące niesteroidowe antyandrogeny drugiej generacji (DAR, APA, ENZ) w skojarzeniu z ADT względem placebo w skojarzeniu z ADT w populacji nmCRPC.</p> <p>Należy jednak podkreślić, że przedstawione uzupełnienie dotyczy wyłącznie porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania kosztów poszczególnych technologii lekowych.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna: nie dotyczy.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy.

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 380(13):1235–1246.
- Fizazi K. (2019) Impact of darolutamide on pain and quality of life in patients with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer. Chicago, IL USA Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2019-annual-meeting/asco-2019-prostate-cancer/112889-asco-2019-impact-of-darolutamide-daro-on-pain-and-quality-of-life-in-patients-with-non-metastatic-castrate-resistant-prostate-cancer-nmcrpc.html> (9.4.2020).
- ARAMIS Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M, Ploeger B, Moss J, Prien O, Borghesi G, Petrenciuc O, Tammela TL, Kuss I, Verholen F, Smith MR, i in. (2019) Evaluation of Clinically Relevant Drug–Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Targ Oncol* 14(5):527–539
- Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre M-A, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2020) Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *JCO* 38(15\_suppl):5514–5514.
- Di Nunno V, Mollica V, Santoni M, Gatto L, Schiavina R, Fiorentino M, Brunocilla E, Ardizzoni A, Massari F. (2019) New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Genitourin Cancer* 17(5):e871–e877.
- Fizazi 2020 Fizazi, Karim, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide, *New England Journal of Medicine* 383.11 (2020): 1040-1049.
- Hird 2020 Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasivam R, Klaassen Z, Wallis CJD. (2020) A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* S1558767320300392.
- Kumar 2020 Kumar, Jatinder, et al. Comparative efficacy of apalutamidedarolutamide and enzalutamide for treatment of nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier, 2020.
- Liu 2020 Liu Z, Zhang T, Ma Z, Zheng S, Chen J, Wu Z, Zheng X, Li X, Liu Z. (2020) Systemic Management for Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am. J. Clin. Oncol.* 43(4):288–297.
- PROSPER Hussain M., Fizazi K., Saad F. i in., Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer, *The New England Journal of Medicine* 2018, 378 (26): 2465-2474
- Tombal B., Saad F., Penson D. i in., Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2019, 20 (4): 556-569
- Roviello 2019 Roviello G, Gatta Michelet MR, D'Angelo A, Nobili S, Mini E. (2019) Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Clin Transl Oncol*.
- Ryan 2019 Ryan C, Wefel JS, Morgans AK. (2019) A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1–13.
- SPARTAN Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. (2019) Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann. Oncol.* 30(11):1813–1820.
- Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, Lawson J, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Smith MR, Small EJ. (2018) Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19(10):1404–1416.
- Small E.J., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., i in. (2020) Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* (38)
- Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Hadaschik BA, Chowdhury S, Yu MK, Lopez-Gitlitz A, Rooney OB, Darif M, Small EJ. (2018) Relationship of time to metastasis (T<sub>TM</sub>) and site of metastases in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): Results from the phase 3 SPARTAN trial. *JCO* 36(15\_suppl):5033–5033.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- APCCC 2019 Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al., Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020 Apr;77(4):508-547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001144.

ASCO 2017	Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, et al., Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol. 2017 Jun 10;35(17):1952-1964. doi: 10.1200/JCO.2017.72.8030. Epub 2017 Apr 25. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Aug 1;35(22):2591. Erratum in: J Clin Oncol. 2017 Dec 20;35(36):4096. PMID: 28441112.
AUA/ASTRO/SUO 2020	Lowrance W., Breau R., Chou R., et al., Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline 2020 <a href="https://www.auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer">https://www.auanet.org/guidelines/advanced-prostate-cancer</a> (data dostępu 17.11.2020 r.)
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, darolutamide (Nubeqa®), <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/darolutamide-nubeqa/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/darolutamide-nubeqa/</a> (data dostępu 16.11.2020 r.)
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, <a href="https://www.cadth.ca/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details">https://www.cadth.ca/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details</a> (data dostępu 16.11.2020 r.)
CUA-CUOG 2019	Saad F, Apr kian A, Finelli A, et al., 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Can Urol Assoc J. 2019 Oct;13(10):307-314. doi: 10.5489/auaj.6136. PMID: 31603409; PMCID: PMC6788916.
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2019 aktualizacja 2020	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., et al., EAU - EANM - ESTRO - ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020, <a href="https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/">https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/</a> (data dostępu 17.11.2020 r.)
ESMO 2020	Parker C, Castro E, Fizazi K, et al., Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593798.
G-BA 2020	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko) <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/</a> (data dostępu 16.11.2020 r.)
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, Nubeqa, <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212149/fr/nubeqa">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212149/fr/nubeqa</a> (data dostępu 16.11.2020 r.)
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 2.2020 – May 21, 2020. <a href="https://www.nccn.org/">https://www.nccn.org/</a> (data dostępu 17.11.2020 r.)
NCPE 2020	National Centre for Pharmacoeconomics, Darolutamide (Nubeqa®). HTA ID: 20022, <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/darolutamide-nubeqa-hta-id-20022/">http://www.ncpe.ie/drugs/darolutamide-nubeqa-hta-id-20022/</a> (data dostępu 16.11.2020 r.)
NICE 2008, aktualizacja 2014, 2019, 2020	The National Institute for Health and Care Excellence Prostate cancer: diagnosis and management <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng131">https://www.nice.org.uk/guidance/ng131</a> (data dostępu 17.11.2020 r.)
NICE 2020	The National Institute for Health and Care Excellence, Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer (ID1443), <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10476">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10476</a> (data dostępu 1.12.2020 r.)
PTOK 2013	Stelmach A., Potemski P., Borówka A., Chłosta P.L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J., Wysocki P.J. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013, 319-383.
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, darolutamide (Nubeqa), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-full-smc2297/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-full-smc2297/</a> (data dostępu 16.11.2020 r.)

#### Pozostałe publikacje

ChPL Nubeqa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa (data ostatniej aktualizacji przez EMA 13.11.2020 r.)
ChPL Xtandi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi (data ostatniej aktualizacji przez EMA 11.03.2020 r.)
Raport nr OT.4331.69.2019	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Erleada (apalutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (nr w BIP 297/2019) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6477-297-2019-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6477-297-2019-zlc</a>
Raport nr OT.4331.15.2018	Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (nr w BIP 116/2018) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5587-116-2018-zlc</a>
Eurostat	Baza danych Eurostat <a href="https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en">https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en</a> (data dostępu: 1.12.2020 r.)

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Darolutamid (Nubeqa) w leczeniu opornego na kastrację nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2020
- Załącznik 6. Analiza uzupełniająca. Porównanie pośrednie darolutamidu z apalutamidem i enzalutamidem w populacji dorosłych z nieprzerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, [REDACTED], HTA Consulting, Kraków, listopad 2020
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego