



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Nubeqa (darolutamid)**  
w ramach programu lekowego  
„Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego  
(ICD-10 C61)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.46.2023

Data ukończenia: 06.02.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bayer AG

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

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 2022 r., poz. 902) 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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ABI</b>	abirateron / octan abirateronu
<b>ADT</b>	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen-deprivation therapy)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE</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>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARPI</b>	inhibitor szlaku receptora androgenowego
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASR</b>	wskaźnik standaryzowany wiekiem (ang. age-standardised rate)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BID</b>	dwa razy na dobę
<b>BPI-SF</b>	Brief Pain Inventory - Short Form
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<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>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
<b>CRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. castration resistant prostate cancer)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>EANM</b>	European Association of Nuclear Medicine
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>ECOG</b>	skala Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENZ</b>	enzalutamid
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy and Oncology

<b>ESUR</b>	European Society of Urogenital Radiology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górna granica normy
<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>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology;
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
<b>IV</b>	dożylnie (ang. intravenous)
<b>LHRH</b>	hormon uwalniający ludzki hormon luteinizujący (ang. luteinizing-hormone-releasing hormone)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>mCRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mHSPC</b>	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N/O</b>	nie osiągnięto
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHA</b>	nowoczesne leki hormonalne (ang. novel hormonal agents)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (ang. network metaanalysis)
<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>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSA</b>	swoisty antygen gruczołu krokowego (ang. Prostate Specific Antigen)

<b>PTOK/PTU</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej / Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<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 2023 r., poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SIOG</b>	International Society of Geriatric Oncology
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SoC</b>	terapia standardowa (ang. standard of care)
<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>TTP</b>	czas do progresji (ang. time to progression).
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zmian.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, 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.
<b>ZN</b>	Holenderski Narodowy Instytut Zdrowia (nid. Zorginstituut Nederland)

## Spis treści

<b>1. Informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b> .....	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
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.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	11
3.2. Problem zdrowotny.....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	13
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ .....	13
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 .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
4.2.1.3. Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) .....	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	33
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	33
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>35</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	35
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	35

5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	36
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	36
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	37
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	37
5.3.3.	Ocena walidacji.....	38
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	38
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>39</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	39
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	39
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	39
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	40
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	41
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	42
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	42
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	43
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>44</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>45</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>46</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>48</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>49</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>53</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>54</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>55</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>58</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 07.12.2023 r.  
PLR.4500.1833.2023.13.MKO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337 we wskazaniu: leczenie chorych na 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:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:                     

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Niemcy

Wnioskodawca:

Bayer sp. z o.o. Polska  
Al. Jerozolimskie 158  
02-326 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.12.2023 r., znak PLR.4500.1833.2023.13.MKO (data wpływu do AOTMiT 08.12.2023 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337 we wskazaniu: leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21 grudnia 2023 r., znak OT.423.1.46.2023.11.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 11.01.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2023
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, wrzesień 2023.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, styczeń 2024.
- Analiza wpływu na budżet dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, styczeń 2024.
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, styczeń 2024.

### 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 GTIN</b>	Nubeqa, tabl. powł., 300 mg, 112 szt., GTIN 05908229303337
<b>Kod ATC</b>	L02BB06
<b>Substancja czynna</b>	darolutamid
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) stadium wrażliwości na kastrację;</li> <li>2) udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetaksemem;</li> <li>3) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprawacją androgenów przed włączeniem do programu;</li> <li>4) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich lub przerzutów trzewnych w badaniach obrazowych (TK/MR); w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty);</li> <li>5) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</li> <li>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprawacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</li> <li>7) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</li> <li>8) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączone</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii, lub</li> <li>b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</li> </ol> </li> <li>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo</li> <li>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytaksemem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</li> </ol> </li> <li>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</li> <li>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</li> <li>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</li> <li>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</li> <li>7) (...)</li> <li>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy</li> </ol>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	(...) leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka to 600 mg darolutamidu (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę (BID), co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg (patrz punkt 5.2). Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p>U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem należy rozpocząć w skojarzeniu z docetaksemem. Pierwszy z 6 cykli docetakselu należy podać w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Należy przestrzegać zaleceń zawartych w drukach informacyjnych docetakselu.</p>

<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Darolutamid jest inhibitorem szlaku receptora androgenowego (ARPI) 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. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe.
--	--

ARPI, inhibitor szlaku receptora androgenowego; BID, dwa razy na dobę; ECOG, skala Eastern Cooperative Oncology Group; mCRPC, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami; mHSPC, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; nmCRPC, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów;

Źródło: ChPL Nubeqa; projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 marca 2020 roku.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy NUBEQA jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn - z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer, nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów; - z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) w skojarzeniu z docetakselem i deprywacją androgenową.
<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	brak

Źródło: ChPL Nubeqa, EMA Nubeqa

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Nubeqa w 2020 roku był przedmiotem oceny Agencji w innym zarejestrowanym wskazaniu, tj. w opornym na kastrację raku gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC). Wówczas uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości. Przy ocenie wzięto pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	1241.0, Darolutamid
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego. Jest drugim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn na całym świecie, w tym w Polsce.

Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (HSPC, ang. hormone-sensitive / castrate-sensitive / noncastrate / endocrine-sensitive / hormone-naïve / hormone-dependent prostate cancer) jest podtypem raka gruczołu krokowego, którego progresja związana jest z obecnością męskich hormonów (np. testosteronu). Komórki rakowe wykazują ekspresję receptorów androgenowych, co sprawia, że są one wrażliwe na manipulacje poziomem androgenów w organizmie.

Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (mHSPC, ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer) jest zaawansowanym stadium HSPC, w którym komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się poza pierwotne miejsce występowania, dając przerzuty głównie do pozaregionalnych węzłów chłonnych, kości lub innych narządów (M1). mHSPC może wystąpić w wyniku nawrotu po początkowej terapii miejscowej raka gruczołu krokowego (mHSPC metachroniczny) lub być rozpoznany jako pierwotna postać przerzutowa (*de novo*; mHSPC synchroniczny).

W zakresie mHSPC, zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, stosuje się terminy „high-volume” w przypadku wystąpienia przerzutów narządowych i/lub co najmniej czterech przerzutów kostnych, z których przynajmniej jeden znajduje się poza kręgosłupem i miednicą (pacjenci z gorszym rokowaniem), jak również „low-volume” opisujący chorobę przerzutową, która nie spełnia kryteriów choroby o dużym obciążeniu (lepsze rokowanie).

### Obraz kliniczny

W mHSPC, często pierwsze objawy związane są z wystąpieniem przerzutów do kości: ból kostny, ucisk innych struktur, rzadko dochodzi do złamań. W tej populacji niekiedy obserwuje się zaburzenia neurologiczne, które mogą wystąpić w przypadku przerzutów do kręgosłupa, prowadząc do ucisku na rdzeń kręgowy i objawów neurologicznych, takich jak osłabienie kończyn, zaburzenia czucia czy trudności w oddawaniu moczu.

### Rokowanie i przebieg naturalny

Rokowanie w przypadku pacjentów z mHSPC jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, m.in. od: ogólnego stanu zdrowia, rozpoznania w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub progresja po terapii miejscowej), lokalizacji oraz liczby przerzutów czy ewentualnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.

Chociaż mHSPC jest zaawansowaną postacią raka to odpowiedź na adekwatne leczenie może prowadzić do poprawy objawów i przedłużenia czasu przeżycia pacjenta. W przypadku metachronicznego mHSPC low-volume, mediana przeżycia całkowitego raportowana w badaniach (CHAARTED i GETUG15) była najdłuższa – ok. 8 lat, z kolei szacunkowy czas przeżycia całkowitego w grupie mHSPC *de novo* high-volume wynosił ok. 3 lat.

### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest znaczącym problemem zdrowotnym w populacji mężczyzn, w Polsce. Analiza danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2020 roku pokazuje, że liczba nowo zdiagnozowanych przypadków tego nowotworu wyniosła 14 244, co daje wskaźnik standaryzowany wiekiem (ASR) na poziomie 38,7/100 tys. mężczyzn (w tym ponad 5,7 tys. zgonów [ASR = 13,6/100 tys. mężczyzn]). Z kolei, prognozy na najbliższe lata wskazują na znaczny wzrost liczby zachorowań, nawet do 27 tys. przypadków.

W Polsce brak jest danych rejestrowych, które raportowałyby pacjentów z mHSPC.

### Leczenie

Możliwości leczenia mHSPC znacznie się rozwinęły a w badaniach klinicznych badane są najskuteczniejsze strategie leczenia umożliwiające interwencję przed transformacją w raka prostaty opornego na kastrację (CRPC).

Wybór opcji terapeutycznych, w przypadku mHSPC, uzależniony jest m.in. od stanu ogólnego pacjenta i stopnia zaawansowania mHSPC. Stosowane jest głównie leczenie skojarzone (2- lub 3-składnikowe), tj. schemat złożony z terapią deprywacji androgenów (ADT) oraz innej terapii systemowej lub ADT podawanej wraz z docetakselem (DOC) i inhibitorem szlaku receptora androgenowego (ARPI). Mając na uwadze występowanie przerzutów w danej chorobie, współpraca wielospecjalistyczna na etapie jej monitorowania oraz stwierdzenia przypadku choroby przerzutowej *de novo* jest bardzo istotna.

Źródło: PTOK/PTU 2023; Szczekliki 2020; EAU 2022; Humid 2023 (ASCO), Rane 2021

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### 3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

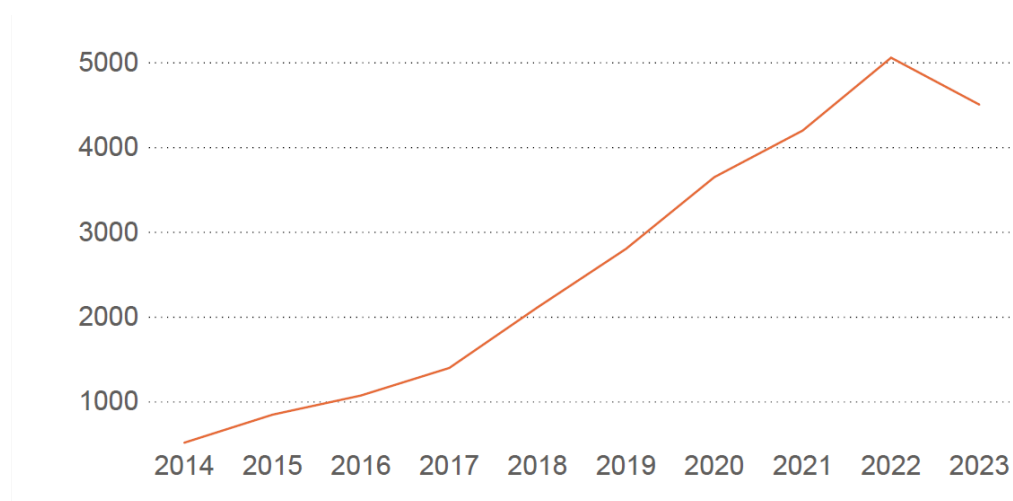
##### Łączna liczebność populacji w PL B.56

W tabeli oraz na wykresach poniżej przedstawiono liczbę pacjentów o unikalnych numerach PESEL, u których sprawozdano w bazie SWIAD (NFZ) świadczenia dla rozpoznań C61. Ze względu na charakter rozpatrywanej zmiennej, nie należy sumować liczb z kolejnych lat (ten sam numer PESEL może występować w kolejnych latach). Należy także podkreślić, że w programie lekowym (PL) są leczeni chorzy na raka gruczołu krokowego (RGK) z rozpoznaniem ICD-10 C61 z mHSPC, nmCRPC, mCRPC i nie istnieją kody ICD-10 dla tych poszczególnych jednostek chorobowych, które umożliwiałyby wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów z mHSPC.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dot. liczebności pacjentów stosujących leki refundowane w PL B.56.

**Tabela 4. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.56, według danych NFZ**

Wariant	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
leki w PL	513	844	1070	1395	2111	2800	3646	4196	5055	4501



**Rysunek 1. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL) stosujących leki w ramach PL B.56, na podstawie bazy SWIAD (NFZ) w latach 2014-2023 (I połowa)**

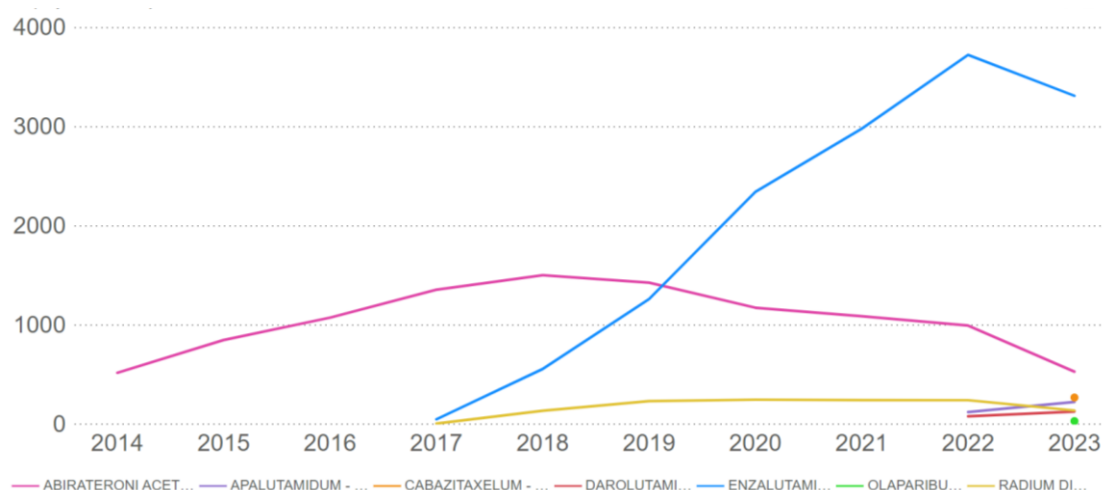
### Liczebność populacji w PL B.56 w podziale na substancje czynne

Dane z bazy SWIAD wskazują, że w 2022 roku liczba pacjentów stosujących ABI wyniosła 990 osób, APA 117 osób, DAR 74 osób, ENZ 3721 osób, Ra-223 237 osób. Pozostałe dane z lat 2014-2023 przedstawione są w tabeli poniżej. Powyższe dane są spójne z danymi przedstawionymi przez Wnioskodawcę (patrz APD wnioskodawcy ss. 35 rysunek 9).

**Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach PL B.56 z rozpoznaniem C61, w podziale na substancje czynne, na podstawie bazy SWIAD**

Opcje terapeutyczne	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
<b>Baza SWIAD</b>										
<b>ABI</b>	513	844	1070	1352	1498*	1423	1170	1084	990	525
<b>APA</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	117	219
<b>KAB</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	264
<b>DAR</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	74	122
<b>ENZ</b>	-	-	-	44	552	1257*	2339	2976	3721	3308
<b>OLA</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26
<b>Ra-223</b>	-	-	-	1	130	227	242	238	237	133

\* na podstawie Statystyk NFZ inna wartość: dla ABI wynosząca w 2018 roku 1499, dla ENZ wynosząca w 2019 roku 1258.



**Rysunek 2. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL), leczonych w ramach PL B.56 z rozpoznaniem C61, w podziale na otrzymywany produkt leczniczy, na podstawie bazy SWIAD w latach 2014-2023 (I połowa)**

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 16.01.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie rekomendacji dotyczących leczenia pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU): <https://www.pturol.org.pl/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>
- European Association of Urology (EAU): <https://uroweb.org/guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): <https://www.asco.org/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: "hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego", "mHSPC", "metastatic hormone-sensitive prostate cancer", "metastatic castrate-sensitive prostate cancer", "mCSPC", "prostate cancer", "rak gruczołu krokowego", "european", "international", "world", "guideline", "management", "recommendation", "consensus", "europejskie", "międzynarodowe", "wytyczne", "zalecenia", "rekomendacje" i "konsensus".

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć rekomendacji z ostatniego roku – 2023: konsensus o charakterze globalnym – APCCC 2023, polskie wytyczne – PTOK/PTU 2023 oraz cztery rekomendacje międzynarodowe – ESMO 2023, EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023, NCCN 2023 (ver. 4) i ASCO 2023.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, **w leczeniu mHSPC de novo u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii zaleca się stosowanie terapii 3-składnikowej składającej się z DOC + ADT w skojarzeniu z DAR lub ABI** (z/bez prednizonu) (PTOK/PTU 2023, ASCO 2023, NCCN 2023, ESMO 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023). NCCN 2023 dodaje, że schemat DAR + DOC + ADT powinni otrzymywać pacjenci mHSPC high-volume, natomiast ESMO 2023 wskazuje, że ten schemat jest również skuteczny u chorych z mHSPC z nawrotem po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Wytyczne światowe (APCCC 2023) zalecają DOC + ADT w skojarzeniu z ARPI (jak np. DAR) dla pacjentów z mHSPC high-volume oraz z obecnością  $\geq 2$  patogennych zmian, a w przypadku pacjentów z mHSPC low-volume zalecana jest dodatkowo radioterapia.

Wytyczne praktyki klinicznej są zgodne co do zalecania terapii 2-składnikowych, tj. połączenia ADT z ABI lub APA lub ENZ, w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, głównie u pacjentów z mHSPC low-volume.

Monoterapia ADT nie jest zalecana (wyjątek – przeciwwskazania do terapii skojarzonej) a radioterapię wykorzystuje się w ograniczonym zakresie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK/PTU 2023 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie <b>DOC + ADT ma porównywalną skuteczność jak terapia ADT skojarzona z nowoczesnymi lekami hormonalnymi</b> (NHA; tj. abirateron - ABI, enzalutamid - ENZ, apalutamid - APA, <b>darolutamid - DAR</b>) w leczeniu chorych na mHSPC (I, A).</li> <li>U wszystkich chorych na <b>mHSPC w stadium masywnego rozszewu</b> należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej opartej na <b>połączeniu ADT+ NHA lub DOC</b> (I, A).</li> <li>Terapia <b>ADT + DOC + ABI lub DAR</b> (trójlekowa): <ul style="list-style-type: none"> <li>charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mHSPC (I, A);</li> <li>stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mHSPC (III, B).</li> </ul> </li> <li>W leczeniu chorych na mHSPC <b>nie powinno się stosować samodzielnej ADT</b> (I, A).</li> </ul> <p><u>Poziom jakości dowodów:</u>  I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</p> <p><u>Kategoria rekomendacji:</u>  A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – wskazania określone indywidualnie</p>
ESMO 2023 (Europa)	<p>ESMO zaleca następujące schematy leczenia dla pacjentów z mHSPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>ADT + DOC + ABI z prednizonem w I linii leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC</b>, którzy nie mają przeciwwskazań do włączenia terapii, szczególnie u chorych z &gt;3 przerzutami do kości lub przerzutami trzewnymi (poziom dowodów: I; siła rekomendacji: B; schemat nie zatwierdzony przez EMA lub FDA);</li> <li><b>ADT + DOC + DAR jest zalecana w I linii leczenia pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC</b> oraz pacjentów, u których wystąpiły przerzuty i nastąpiła progresja choroby do mHSPC (poziom dowodów: I; siła rekomendacji: B);</li> <li>Alternatywną opcję terapeutyczną stanowi połączenie NHA, tj. ABI (+prednizon) lub APA lub ENZ z ADT, rekomendowane w I linii leczenia mHSPC (poziom dowodów: I; siła rekomendacji: A);</li> <li>Monoterapia ADT w mHSPC może być stosowana wyłącznie u pacjentów, którzy reagują na leczenie ADT i nie tolerują intensyfikacji terapii (poziom dowodów: III; siła rekomendacji: C).</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u>  I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności, II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań, w których wykazano heterogeniczność; III – dowody z prospektywnych badań kohortowych, IV – dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych, V – dowody z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u>  A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi B – ogólnie zalecane, mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną C – opcjonalne, niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem D – generalnie niezalecane, umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub niekorzystnych skutkach E – niezalecane, mocne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o niekorzystnych skutkach</p>
EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023 (Europa)	<p>W wyniku konsensusu pięciu towarzystw naukowych, które specjalizują się również w leczeniu mHSPC, zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie antagonistami GnRH lub przeprowadzenie orchidektomii w I linii leczenia w wyniku rozpoczęcia terapii ADT dla pacjentów zagrożonych wystąpieniem ucisku rdzenia kręgowego lub niedrożnością pęcherza moczowego (<i>silna rekomendacja</i>);</li> <li>wczesną terapię systemową pacjentom, u których nie występują objawy ze strony guza M1 (<i>silna rekomendacja</i>);</li> <li><b>niestosowanie monoterapii antagonistami receptora androgenowego u chorych z przerzutami M1</b> (<i>silna rekomendacja</i>), <b>ale należy rozważyć w takim przypadku terapię ADT w skojarzeniu z terapią systemową</b> (<i>silna rekomendacja</i>);</li> <li>niestosowanie monoterapii ADT w przypadku choroby przerzutowej – M1, u osób które nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i ich oczekiwana długość życia jest wystarczająca do tego aby odczuć korzyści z zastosowania terapii skojarzonej (≥1 rok) oraz gdy pacjenci są w stanie zaakceptować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (<i>silna rekomendacja</i>);</li> <li>terapię ADT + ABI z prednizonem lub APA lub ENZ pacjentom z chorobą przerzutową M1, jeśli spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania danego schematu leczenia (<i>silna rekomendacja</i>);</li> <li>terapię <b>DOC + ADT + ABI lub DAR</b> pacjentom z <b>chorobą przerzutową M1, którzy kwalifikują się do terapii DOC</b> (<i>silna rekomendacja</i>).</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>aby poza warunkami badania klinicznego (z wyjątkiem sytuacji, gdy zaistnieje konieczność kontroli objawów):               <ul style="list-style-type: none"> <li>nie proponować ADT wraz z terapią miejscową (radioterapią lub leczeniem chirurgicznym) jeżeli u pacjenta stwierdzono przerzuty M1 oraz duże obciążenie przerzutami (<i>silna rekomendacja</i>);</li> <li>nie wdrażać ADT w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym (<i>silna rekomendacja</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Siła/poziom dowodów oszacowana na podstawie GRADE.</i></p>
NCCN 2023 ver.4 (USA)	<p>Niżej opisane wytyczne NCCN 2023 pochodzą z aktualnej na dzień 16.01.2024 wersji 4. Przedstawiono rekomendowane schematy <b>w leczeniu systemowym dla pacjentów z mHSPC</b> (pacjenci z M1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADT w skojarzeniu z jedną z preferowanych terapii (<i>kategoria 1</i>):           <ul style="list-style-type: none"> <li>ABI (zamiast standardowej można zastosować drobnocząsteczkową postać abirateronu – <i>kategoria 2B – inna zalecana opcja</i>);</li> <li>APA;</li> <li>ENZ.</li> </ul> </li> <li><b>ADT + DOC w skojarzeniu z jedną, z preferowanych terapii szczególnie dla pacjentów mHSPC high-volume kwalifikujących się do chemioterapii</b> (<i>kategoria 1</i>):           <ul style="list-style-type: none"> <li>ABI (zamiast standardowej można zastosować drobnocząsteczkową postać abirateronu – <i>kategoria 2B – inna zalecana opcja</i>);</li> <li><b>DAR.</b></li> </ul> </li> <li>ADT z radioterapią z pól zewnętrznych (EBRT) do guza pierwotnego przy niskim obciążeniu przerzutami M1 (<i>kategoria 2A</i>)</li> <li>ADT (<i>kategoria 2A</i>), ale terapia ta jest mocno rekomendowana w leczeniu skojarzonym pacjentów z mHSPC. Nie zaleca się jednak stosowania monoterapii ADT, chyba że istnieją wyraźne przeciwwskazania do terapii skojarzonej.</li> <li>W przypadku stwierdzenia obecności przerzutów w kościach podporowych lub w sytuacji odczuwania objawów, można rozważyć radioterapię ognisk przerzutowych w kościach z zastosowaniem EBRT.</li> <li>Jeżeli pacjent nie odczuwa objawów choroby przerzutowej i jego przewidywana długość życia &lt; 5 lat, zalecane jest zastosowanie monoterapii ADT lub obserwacja (<i>kategoria 2A</i>)</li> <li>Zalecane są badania pod kątem mutacji genów naprawy rekombinacji homologicznej (HRRm), można rozważyć wykonanie testu pod kątem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) lub upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR).</li> <li>U pacjentów z progresją oligometastatyczną, gdy celem jest wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, można rozważyć radioterapię stereotaktyczną przerzutów.</li> <li>Terapia antyresorpcyjna kości jest wskazana w przypadku podwyższonego ryzyka złamań z wykorzystaniem FRAX u pacjentów z mHSPC.</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u>  <i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</i></p> <p><i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe.</i></p> <p><i>Inne zalecane opcje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej gruntownych danych; lub znacznie mniej przystępne w przypadku podobnych wyników.</i></p>
ASCO 2023 (USA)	<p>Rekomendacje ASCO przedstawiają algorytm postępowania u pacjenta z mHSPC <i>de novo</i> i/lub w wyniku nawrotu po wcześniejszym leczeniu miejscowym oraz względem możliwości kwalifikacji do leczenia chemioterapeutycznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W terapii mHSPC, dostępnych jest pięć oddzielnych schematów <b>2-składnikowych łączących ADT w skojarzeniu z DOC lub ABI lub ENZ lub APA lub DAR.</b></li> <li>W ramach <b>terapii 3-składnikowych</b> dla pacjentów z mHSPC zalecane są <b>wyłącznie schematy łączące DOC + ADT z DAR lub ABI.</b> Stosowanie dostępnych substancji czynnych w kombinacjach innych niż wymienione nie jest dopuszczalne (<i>rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, nieznanym stosunek korzyści do ryzyka; jakość dowodów: brak dostępnych; siła zalecenia: silne</i>). Wyniki dla OS w przypadku terapii 3-składnikowej są lepsze niż dla 2-składnikowej.</li> <li>Pacjentom z mHSPC high-volume kwalifikującym się do chemioterapii, ale bez możliwości lub chęci otrzymania terapii 3-składnikowej, zaleca się terapię 2-składnikową DOC + ADT (<i>rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne</i>).</li> <li>Pacjentom z mHSPC high-volume <i>de novo</i>, którym oferuje się DOC + ADT, należy zaproponować terapię 3-składnikową – ABI (z prednizonem) + DOC + ADT (<i>rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne</i>).</li> <li><b>Pacjentom z mHSPC <i>de novo</i></b>, którym oferuje się DOC + ADT, należy zaproponować <b>terapię 3-składnikową DAR + DOC + ADT.</b> Rekomenduje się podawanie DAR w dawce 600 mg BID w dwóch tabletkach po 300 mg z posiłkiem (do osiągnięcia całkowitej dawki dobowej 1200 mg) + ADT, a terapię DOC w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> należy rozpocząć w czasie 6 tyg. od podania pierwszej dawki DAR, podanie dożylnie raz</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>na trzy tyg. do 6 cykli (rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z mHSPC low-volume, kwalifikującym się do chemioterapii nie należy proponować schematu DOC + ADT ze względu na brak wystarczających dowodów na jego skuteczność w tej populacji (rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Pacjenci z mHSPC leczeni DOC powinni otrzymywać lek w schemacie 6 cykli podawanych raz na trzy tyg. w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> z/bez prednizonu (rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Terapię ENZ (160 mg raz dziennie) + ADT powinna być proponowana pacjentom z mHSPC <i>de novo</i>, jak i uprzednio leczonym poprzez wykonanie radykalnej prostatektomii lub podanie radioterapii w stadium miejscowym choroby (rodzaj rekomendacji: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> </ul> <p><u>Rodzaj rekomendacji:</u>  <i>Oparte na dowodach</i> – w opublikowanych badaniach odnaleziono wystarczające dowody naukowe, pozwalające na sformułowanie na ich podstawie zaleceń; <i>Formalny konsensus</i> – dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. Dlatego panel ekspertów przeprowadził proces formalnego osiągnięcia konsensusu, aby opracować to zalecenie, które w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. <i>Panel ekspertów może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia</i> (tj. „silne”, „umiarkowane” lub „słabe”); <i>Nieformalny konsensus</i> – dostępne dowody naukowe zostały uznane za niewystarczające, aby pozwolić na sformułowanie zaleceń. <i>Zalecenie w chwili obecnej stanowi najlepsze aktualne postępowanie. Panel ekspertów zgodził się, że proces formalnego konsensusu nie jest potrzebny ze względu na informacje opisane w przeglądzie literatury i dyskusji, może zdecydować o wyznaczeniu siły zalecenia; Brak zalecenia</i> – dowody naukowe, pewność w stosunku do nich lub zgoda na sformułowanie zalecenia są niewystarczające, panel ekspercki odstępuje od przedstawienia zalecenia.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u>  <i>Wysoka</i> – wysoki poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych (np. korzyści przewyższają szkody) i że mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią wielkość albo kierunek efektów końcowych; <i>Średnia</i> – umiarkowany poziom pewności, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. <i>Mało prawdopodobne jest, iż dalsze badania zmienią kierunek efektów końcowych; jednak mogą zmienić ich wielkość; Niska</i> – niski poziom pewności a dalsze badania mogą zmienić wielkość albo kierunek efektów końcowych; <i>Niewystarczająca lub brak dowodów</i> – dowody naukowe są niewystarczające, aby określić prawdziwą wielkość i kierunek efektów końcowych. <i>Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji w tym zakresie.</i></p> <p><u>Siła zalecenia:</u>  <i>Silne</i> – jest wysoki poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, bazując na (1) silnych dowodach na efekty końcowe (np. korzyści przewyższają szkody), (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami, (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania, i/lub (4) stopniu zgody ekspertów; <i>Umiarkowane</i> – jest umiarkowany poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, bazując na (1) ograniczonych dowodach na efekty końcowe, (2) spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami, (3) małych lub nielicznych zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania, i/lub (4) stopniu zgody ekspertów; <i>Słabe</i> – jest pewien poziom pewności, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, bazując na (1) dobrych dowodach na efekty końcowe, (2) spójnych wynikach z małymi lub nielicznymi wyjątkami, (3) zastrzeżeniach odnośnie do jakości badania, i/lub (4) stopniu zgody ekspertów.</p>
APCCC 2023 (Świat)	<p>W wyniku wniosków pochodzących z konferencji APCCC 2022 dot. postępowania w zaawansowanym raku prostaty, 117 światowych ekspertów wypracowało konsensus w zakresie m.in. leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z mHSPC (po pojawieniu się nowych danych z badań ARASENS oraz PEACE-1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Najsilniejszy konsensus (&gt;90% ekspertów) wypracowano dla rekomendowanej terapii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u większości pacjentów z mHSPC: <b>ADT + inna terapia systemowa i/lub miejscowa radioterapia (97%)</b>;</li> <li>• u pacjentów z synchronicznym* mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (low-volume): <b>ADT + inna terapia systemowa i/lub miejscowa radioterapia (99%)</b>;</li> <li>• u pacjentów z synchronicznym* mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami (high-volume): <b>ADT + inna terapia systemowa (96%)</b>;</li> <li>• u pacjentów z metachronicznym** mHSPC high-volume: <b>ADT + inna terapia systemowa (93%)</b>;</li> <li>• u pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym* mHSPC low-volume nieleczonych miejscowo: <b>ADT + ABI/APA/ENZ (90%)</b>;</li> <li>• miejscowej ukierunkowanej na zmianę pierwotną dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym* mHSPC low-volume: <b>radioterapia (95%)</b>;</li> <li>• miejscowej guzów wtórnych (w węzłach chłonnych zaotrzewnowych) dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym* mHSPC low-volume: <b>radioterapia (90%)</b>;</li> <li>• systemowej dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym* mHSPC low-volume i z guzami wtórnymi (w węzłach chłonnych zaotrzewnowych): <b>ADT + ABI/APA/ENZ (92%)</b>;</li> <li>• systemowej dla pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym* mHSPC low-volume: <b>ADT + ABI/APA/ENZ (90%)</b>.</li> </ul> </li> <li>• <b>Konsensus poniżej 89%</b> odnotowano dla następujących zaleceń:</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w zakresie terapii pacjentów z synchronicznym* mHSPC low-volume, schematem skojarzonym <b>ADT + DOC + ARPI zalecana jest radioterapia (80%)</b>;</li> <li>• schemat leczenia trójskładnikowego <b>ADT + DOC + ARPI należy podawać jednocześnie</b> (równocześnie; 82%);</li> <li>• <b>ADT + DOC + ARPI</b> jest zalecaną terapią dla <b>pacjentów z mHSPC high-volume oraz obecnością <math>\geq 2</math> patologicznych zmian</b> w RB1, TP53 i/lub utracie PTEN;</li> <li>• w zakresie terapii pacjentów z oligometastatycznym synchronicznym* mHSPC low-volume leczonych miejscowo zalecany jest schemat ADT + ABI/APA/ENZ (89%);</li> <li>• w przypadku ograniczonych możliwości finansowych zamiast ADT zaleca się wykonanie orchidektomii (76%).</li> </ul> <p><i>*mHSPC synchroniczny – odnosi się do pacjentów, u których rak gruczołu krokowego z przerzutami jest diagnozowany jednocześnie z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (de novo); **mHSPC metachroniczny – dot. pacjentów, którzy pierwotnie zostali zdiagnozowani z miejscowym rakiem gruczołu krokowego i byli początkowo leczeni za pomocą terapii radykalnej, takiej jak prostatektomia lub radioterapia; tj. dot. tych pacjentów, którzy są obserwowani w kontekście rosnącego PSA aż do momentu pojawienia się przerzutów, a następnie rozpoczyna się leczenie ADT (pacjenci nawrotowi).</i></p>

ABI, abirateron; APCCC, Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; ARPI, inhibitor szlaku receptora androgenowego; ASCO, American Society of Clinical Oncology; EANM, European Association of Nuclear Medicine; EAU, European Association of Urology; ESMO, European Society for Medical Oncology; ESTRO, European Society for Radiotherapy and Oncology; ESUR, European Society of Urogenital Radiology; ISUP, International Society of Urological Pathology; mHSPC, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NHA, nowoczesne leki hormonalne; PTOK/PTU, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej / Polskie Towarzystwo Urologiczne; SIOG, International Society of Geriatric Oncology

#### Komentarz Analityków:

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono aktualizację rekomendacji NCCN (wersja 4) z września 2023 r. Wnioskodawca powołał się na nieaktualną, pierwszą wersję danych wytycznych z początku 2023 r. Informacje zostały zaktualizowane przez analityków Agencji w tabeli powyżej.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 12 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź od prezesa Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” – Tadeusza Włodarczyka.

Tabela 7. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych technologii medycznych

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p><b>Tadeusz Włodarczyk prezes Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR”</b></p>	<p>W otrzymanej opinii ekspert podkreśla, że pacjenci z mHSPC oczekują terapii dostosowanych do standardów światowych, zapobiegających i opóźniających postęp choroby, dobrze tolerowanych, poprawiających komfort życia i przede wszystkim spersonalizowanych terapii nowej generacji.</p> <p>Aktualnie brakuje dostępu do antyandrogenów drugiej generacji we wskazaniu mHSPC u pacjentów kwalifikujących się do leczenia docetaksemem. Ekspert stwierdza, że produkt leczniczy Nubeqa jest terapią wypełniającą wskazane potrzeby pacjentów i zasługuje na stosowanie w ramach środków publicznych.</p>

mHSPC, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

W obowiązującym programie lekowym B.56 refundowane są apalutamid, darolutamid, enzalutamid, kabazytaksel oraz olaparyb. Program opisuje również kryteria stosowania dichlorek radu Ra-223, jednak produkt został wycofany z refundacji<sup>1</sup>.

W ramach katalogu chemioterapii dostępny jest octan abirateronu (załącznik C.87.a i C.87.b) oraz docetaksel (załącznik C.19). W ramach refundacji aptecznej dostępne są leki zawierające degarelix, leuprorelin, goserelin, triptorelin.

Na podstawie bazy SWIAD w 2023 roku średnie ceny dla darolutamidu to [redacted]. Koszty komparatorów wykorzystane przez wnioskodawcę oraz koszty na podstawie bazy SWIAD spójne.

Aktualne obwieszczenia MZ zawierające ceny refundowanych komparatorów znajduje się w Załączniki.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
DOC + ADT ABI + ADT ABI + DOC + ADT ENZ + ADT	<p>W świetle aktualnej praktyki klinicznej oraz statusu refundacyjnego w Polsce, pacjenci z mHSPC mają dostęp do terapii finansowanych w ramach katalogu C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DOC w skojarzeniu z ADT na podstawie zał. C.19. we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego;</li> <li>ABI w skojarzeniu z ADT u pacjentów z nowo rozpoznany mHSPC wysokiego ryzyka (na podstawie zał. C.87.a.);</li> <li>ABI w skojarzeniu z ADT u pacjentów z mHSPC, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego (wymienionych w zał. C.87.a.) jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o DOC (na podstawie zał. C.87.b.).</li> </ul> <p>Dodatkowo, w procesie refundacyjnym, ocenie poddano zasadność finansowania ENZ w skojarzeniu z ADT w populacji dorosłych pacjentów z mHSPC, którzy mogli uprzednio przyjmować ADT jako leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe po leczeniu radykalnym, które trwało ≤36 mies. i zostało zakończone &gt;9 mies. przed planowanym włączeniem do PL, ze stanem sprawności 0–1 wg ECOG.</p>	wyбір prawidłowy

#### Uwagi dot. nierefundowanego komparatora ENZ + ADT

Lek Xtandi (enzalutamid, ENZ) jest obecnie przedmiotem prac Agencji (OT.423.1.45.2023) w ramach wniosku refundacyjnego. Zgodnie z zaproponowanym programem lekowym dla leku Xtandi, enzalutamid miałby być refundowany w populacji pacjentów:

- chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (ang. low volume disease), bez konieczności udokumentowania przeciwskażeń do docetakselu oraz
- chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o dużym obciążeniu przerzutami (ang. high volume disease), jednak z udokumentowanymi przeciwskażeniami do zastosowania docetakselu.

Powyższe kryteria oznaczałyby, że terapia ENZ + ADT mogłaby być komparatorem jedynie w przypadku pacjentów low-volume. Pacjenci high-volume musieliby mieć udokumentowane przeciwskażenia do docetakselu, zatem nie mogliby stosować ocenianej interwencji zawierającej docetaksel (DAR + DOC + ADT). Na podstawie analizy wytycznych klinicznych wydaje się jednak, że terapia DAR + DOC + ADT byłaby niewskazana również w przypadku pacjentów low-volume, zatem ENZ + ADT nie byłby refundowanym komparatorem. Należy zaznaczyć, że kształt ostatecznie przyjętego programu lekowego może różnić się od zaproponowanego, ponadto prof. Krzakowski, KK w dz. onkologii klinicznej proponuje odejście od podziału pacjentów na low- i high-volume.

Porównanie z ENZ + ADT należy traktować uzupełniająco. Wydaje się, że ENZ + ADT nie będzie ostatecznie stanowić refundowanego komparatora dla wnioskowanej interwencji.

<sup>1</sup> Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji produktu Xofigo z dn. 20.10.2023 r. Pozyskano z: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-refundacji-produktu-xofigo> (dostęp: 06.02.2024)

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC)	Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Interwencja	DAR w terapii skojarzonej z ADT i DOC w dawkowaniu zgodnym z ChPL	Inne niż wymienione	-
Komparator	DOC + ADT; ABI + ADT; ABI + DOC + ADT; ENZ + ADT (komparator opcjonalny); w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL.	Leki stosowane w innych niż wymienione schematach terapeutycznych w tym schemat ENZ + DOC + ADT	-
Punkty końcowe	<p><b>Porównanie bezpośrednie (H2H)</b> Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS;</li> <li>czas do progresji choroby do stadium CRPC;</li> <li>czas do progresji bólu;</li> <li>czas do progresji PSA;</li> <li>odpowiedź PSA;</li> <li>przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego (SSE);</li> <li>czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego;</li> <li>czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej;</li> <li>czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 kolejnych dni;</li> <li>czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą;</li> <li>jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul> <p><b>Porównanie pośrednie (NMA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS;</li> <li>PFS;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	Opisy pojedynczych przypadków	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku polskim lub angielskim</li> <li>badania opublikowane w postaci pełnotekstowej</li> <li>raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego,</li> <li>doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.	-



#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano strony EMA, FDA, rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), doniesienia z konferencji. Jako datę wyszukiwania podano 26.09.2023 r. oraz 14.03.2023 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 23 stycznia 2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

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

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej Wnioskodawca odnalazł jedno badanie bezpośrednio porównujące DAR + DOC + ADT z DOC + ADT. Dodatkowo odnaleziono badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośrednie DAR + DOC + ADT względem komparatory metodą NMA.

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT ARASENS, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DAR + DOC + ADT z DOC + ADT (+PLC) (Smith 2022, Hussain 2023, Parnis 2022, Fizazi 2022, clinicaltrials.gov: NCT02799602, raport EMA) w populacji dorosłych mężczyzn z mHSPC.

W ramach przeszukania do NMA włączono 9 badań RCT umożliwiających stworzenie sieci połączeń:

- 1 RCT dla porównania DAR + DOC + ADT vs DOC + ADT (+PLC) – ARASENS;
- 1 RCT dla porównania ABI + DOC + ADT vs DOC + ADT – PEACE-1;
- 2 RCT dla porównania ABI + ADT vs ADT ( $\pm$ PLC) – LATITUDE i STAMPEDE-2;
- 1 RCT dla porównania ABI + ADT vs DOC + ADT – STAMPEDE-4;
- 3 RCT dla porównania DOC + ADT vs ADT – CHAARTED, GETUG-AFU 15 i STAMPEDE-3;
- 1 RCT dla porównania ENZ + ADT vs ADT (+PLC) – ARCHES.

Dodatkowo Wnioskodawca odnalazł 19 opracowań wtórnych, dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAR stosowanego w schemacie z DOC i ADT w populacji pacjentów z mHSPC (Baboudjian 2022, Cao 2023, Chen 2023, Ciccarese 2022, Dou 2023, Fallara 2022, Jian 2022, Lee 2023, Maiorano 2022, Mandel 2023, Menges 2022, Omrčen 2022, Ramos-Esquivel 2023, Riaz 2023, Roy 2022, Sathianathen 2022, Wang 2023, Yanagisawa 2023, Zhou 2023). Ich skrócony opis przedstawiono w AKL wnioskodawcy (rozdz. 7, str. 76-83).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ARASENS (Smith 2022)</b> <b>Źródło finansowania:</b> Bayer, Orion Corporation, Orion Pharma	<b>Typ:</b> wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy <b>Liczba ośrodków:</b> 286 ośrodków w 23 krajach <b>Randomizacja:</b> 1:1 ze stratyfikacją względem rozległości choroby (przerzuty w pozaregionalnych węzłach chłonnych M1a lub przerzuty do kości M1b lub przerzuty trzewnych M1c) oraz względem stężenia ALP (poniżej lub powyżej górnej granicy normy); <b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne <b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i> <b>Interwencja:</b>	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak stercza;</li> <li>• udokumentowana obecność przerzutów, (zmiany wykryte w scyntygrafii kości, tomografii komputerowej, badaniu radiograficznym lub magnetycznym rezonansie jądrowym) oceniona przez badacza oraz potwierdzona w procesie centralnej oceny radiologicznej. Choroba przerzutowa zdefiniowana jako zmiany złośliwe w badaniu scyntygrafii kości lub w mierzalnych węzłach chłonnych powyżej rozwidlenia aorty lub zmiany w tkankach miękkich lub trzewnych zgodnie z kryteriami RECIST v1.1;</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (ang. overall survival) – całkowite przeżycie</li> </ul> <b>Drugorzędowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji do CRPC</li> <li>• czas do wystąpienia progresji bólu</li> <li>• przeżycie wolne od wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego (SSE)</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (SSE)</li> <li>• czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej</li> <li>• czas do pogorszenia jakości życia</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>DAR p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z DOC IV w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni (6 cykli) i prednizonem lub prednizolonem wg uznania lekarza oraz ADT (agonista / antagonist LHRH lub orchidektomia w czasie nie dłuższym niż 12 tyg. przed randomizacją)</p> <p><b>Komparator:</b> PLC podawane p.o. BID, DOC IV w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni (6 cykli) oraz ADT (agonista / antagonist LHRH lub orchidektomia w czasie nie dłuższym niż 12 tyg. przed randomizacją)</p> <p>Rekomendowana premedykacja: deksametazon p.o. w dawce 8 mg na 12, 3 oraz 1 godz. przed podaniem DOC</p> <p><b>Mediana follow up:</b> 303 tygodnie</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> DAR: 651 PLC: 654</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>spełnienie kryteriów kwalifikacji do terapii ADT i DOC w ocenia badacza;</li> <li>rozpoczęcie terapii ADT (agonistami lub antagonistami LHRH lub orchidektomia) w skojarzeniu z lub bez terapii antyandrogenowej lekami pierwszej generacji, nie dłużej niż 12 tyg. przed randomizacją. U pacjentów leczonych agonistami LHRH rekomendowano leczenie w skojarzeniu z antyandrogenami pierwszej generacji przez co najmniej 4 tyg. przed randomizacją. Wymagano zakończenia terapii antyandrogenowej pierwszej generacji przed randomizacją;</li> <li>stopień sprawności 0-1 w skali ECOG;</li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl, bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> (bez stosowania czynników wzrostu w czasie 4 tyg., ani transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed pobraniem próbek krwi na potrzeby oznaczeń laboratoryjnych na etapie skriningu;</li> <li>wartości ALT i AST <math>\leq 1,5</math> x powyżej górnej granicy normy (GGN), bilirubina całkowita <math>\leq</math>GGN, kreatynina <math>\leq 2,0</math> x GGN w badaniach krwi wykonanych w trakcie skriningu;</li> <li>zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (dotyczy również partnerek z potencjałem rozrodczym) oraz powstrzymanie się od dawstwa nasienia na czas trwania badania i przez 3 mies. po zakończeniu terapii DAR i przez 6 mies. po zakończeniu terapii DOC.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>str. 167-168 AKL wnioskodawcy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do rozpoczęcia terapii opioidami przez okres co najmniej 7 kolejnych dni</li> <li>czas do progresji PSA</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul>

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

##### Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania ARASENS zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane (ver. 6.0).

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 11. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu ARASENS według narzędzia Cochrane

Punkt końcowy	Błąd selekcji (ang. selection bias)	Błąd przeprowadzenia badania (ang. performance bias)	Błąd detekcji (ang. detection bias)	Błąd związany z utratą pacjentów z badania (ang. attrition bias)	Błąd raportowania (ang. reporting bias)	Inne źródła błędów
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

OS, przeżycie całkowite

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu ARASENS (zgodnie z narzędziem Cochrane) oceniono na niskie. Wnioskodawca nie przedstawił istotnych ograniczeń w zakresie jakości danego badania. Wskazał jedynie, że w grupie kontrolnej z PLC odnotowano wysoką utratę pacjentów z badania – ok. 80% badanych

zaprzestało terapii (w porównaniu do grupy badanej z DAR – ok. 50%). W obu przypadkach najczęstszym powodem zaprzestania terapii była kliniczna/radiologiczna progresja choroby oraz zdarzenia niepożądane.

### **Dodatkowe uwagi analityków Agencji**

Kryteria włączenia do badania ARASENS obejmują pacjentów z ECOG  $\leq 1$ , natomiast projekt programu lekowego do leczenia DAR dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-2 według ww. skali ECOG.

### **Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy**

- Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z niektórymi z komparatorów, tj. konieczność wnioskowania o względną skuteczności i bezpieczeństwie w oparciu o wyniki porównania pośredniego (NMA).
- W poszczególnych badaniach włączonych do NMA uwzględniano różne okresy obserwacji oraz różne schematy leczenia (w szczególności w zakresie równoczesnego stosowania DOC, przez co wnioskowanie na temat względnego bezpieczeństwa DAR i pozostałych komparatorów było utrudnione). Dlatego w przypadku analizy bezpieczeństwa odstąpiono od porównywania pośredniego z dostosowaniem w tym zakresie. Ograniczono się do zestawienia częstości zdarzeń raportowanych dla danego schematu w badaniach uwzględnionych w NMA.
- W badaniach ARCHES i LATITUDE istniała możliwość zmiany leczenia w grupie PLC na interwencję ocenianą. W badaniu ARCHES z możliwości tej skorzystało 31% pacjentów a w badaniu LATITUDE 12%. Wyniki HR uwzględnione w NMA nie były dostosowane do zmiany leczenia. Uwzględnienie nieskorygowanych współczynników HR z badań ARCHES i LATITUDE lepiej odzwierciedla praktykę kliniczną – możliwość zastosowania ARPI w kolejnej linii leczenia, jeśli nie były wcześniej stosowane (podejście poparte w analizie NICE TA74155).
- Występowanie różnic w sposobie definiowania punktów końcowych, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (jednak każdorazowo uwzględniano definicje jak najbardziej odpowiadające definicji z badania ARASENS).

### **Komentarz analityków Agencji**

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednich porównujących wnioskowaną technologię lekową z niektórymi wybranymi komparatorami, tj. ABI + ADT, ABI + DOC + ADT oraz opcjonalnie ENZ + ADT. W ramach porównania bezpośredniego został uwzględniony komparator DOC + ADT (+ PLC), w badaniu ARASENS.

Ponadto istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników badania na populację pacjentów we wnioskowanym programie lekowym, gdyż do badania ARASENS włączano pacjentów z ECOG  $\leq 1$ , natomiast projekt programu dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-2 według ECOG.

Należy podkreślić, że do momentu odcięcia danych z badania ARASENS (cut-off 25.10.2021) część pacjentów otrzymywała dalsze leczenie przeciwnowotworowe, tj. 28% pacjentów (179 z 651 chorych) w grupie badanej DAR i 57% pacjentów (374 z 654 chorych) w grupie kontrolnej PLC. Spośród pacjentów poddanych aktywnej obserwacji (tj. 315 osób z grupy DAR i 495 osób z grupy PLC), część z nich otrzymywała następnie leczenie ABI lub ENZ lub kabazytakselem lub ponownie DOC, a niecały 1% pacjentów – terapię APA. Te kolejne metody leczenia mogą nie odzwierciedlać aktualnej praktyki w Polsce, poza tym nierówności w odsetkach osób przyjmujących kolejne terapie i poddanych obserwacji mogą wpływać na ocenę OS w badaniu ARASENS.

### Analiza NMA

Porównanie pośrednie zawsze wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych.



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Badanie ARASENS**

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej porównujące skuteczność i bezpieczeństwo darolutamidu (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią deprivacji androgenów (ADT) względem placebo (PLC) dodanym do DOC i ADT u dorosłych mężczyzn z mHSPC.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

##### **Charakterystyka populacji**

Do badania zakwalifikowano dorosłych mężczyzn w dobrym stanie ogólnym (dla obu grup: ok. 71% pacjentów z ECOG = 0 oraz ok. 29% osób z ECOG = 1), gdzie mediana wieku wynosiła 67 lat zarówno w grupie badanej (n=651), jak i kontrolnej (n=654). Ponad połowa pacjentów w obu grupach to osoby rasy kaukaskiej. Praktycznie wszyscy pacjenci zostali poddani wcześniej terapii ADT (100% w grupie badanej; 99,7% w grupie kontrolnej). Orchidektomię wykonano wcześniej u ok. 2% pacjentów (w obu grupach).

##### **Skuteczność kliniczna**

Analiza pierwotna obejmowała ocenę punktów końcowych wg oceny badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), które oceniano po śmierci 533 pacjentów (tj. 229 w grupie DAR i 304 w grupie PLC). Większość zgonów była związana z progresją choroby (ok. 75% w grupie DAR i ok. 80% w grupie PLC).

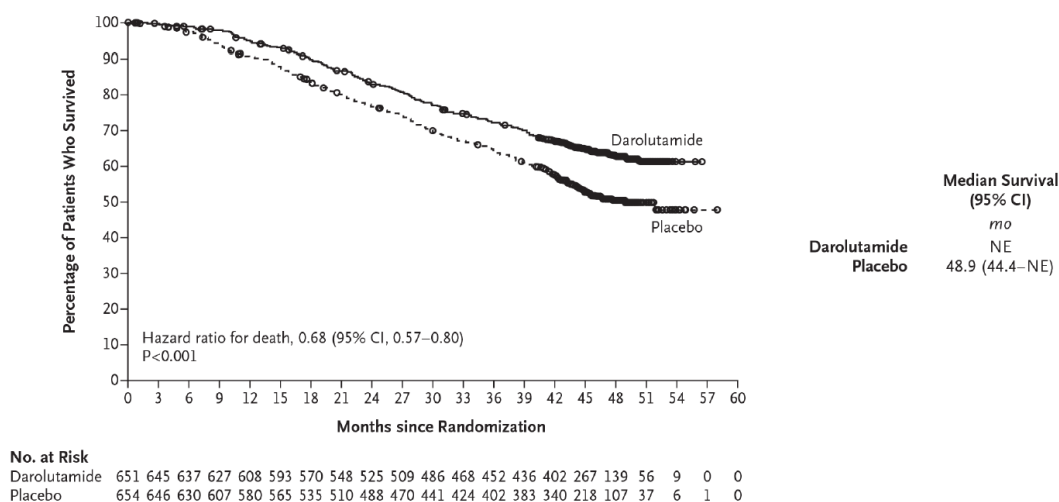
##### Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival)

Zgodnie z wynikami, mediana OS w grupie badanej DAR nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej PLC wyniosła 48,9 mies. Uzyskany HR: 0,68 (95% CI: 0,57; 0,80) był istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Jeden pacjent zrandomizowany do grupy PLC w rzeczywistości był leczony DAR, natomiast w analizie ITT został uwzględniony w grupie PLC.

Tabela 12. Przeżycie całkowite w badaniu ARASENS

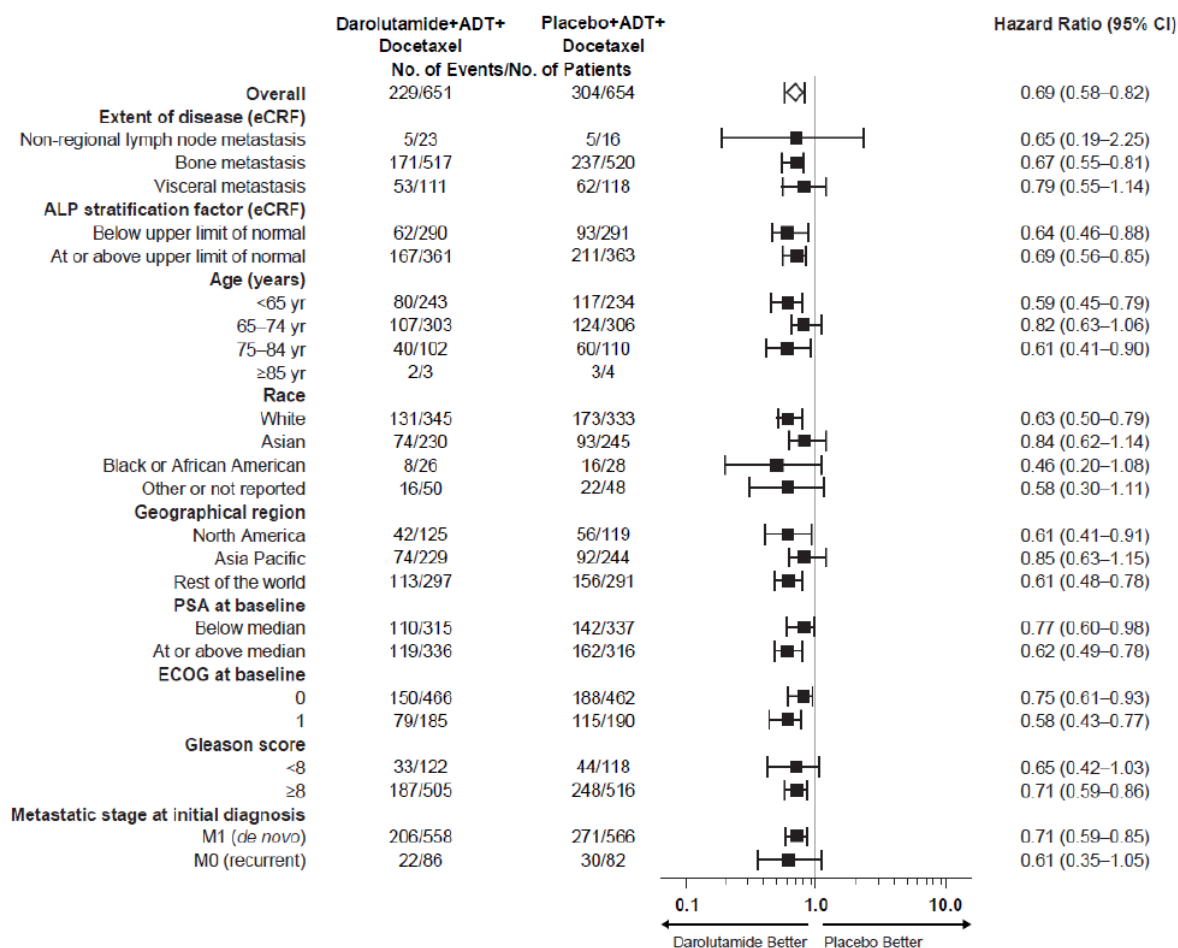
Parametr	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		HR (95% CI)	Wartość p
	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N		
<b>Populacja ITT</b>						
<b>OS</b>	n/o	651	48,9 (44,4; n/o)	654	<b>0,68 (0,57; 0,80)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>

n/o, nie osiągnięto



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu ARASENS

Przedstawiono również wyniki dla OS w podgrupach wg wybranych cech badanej populacji (tj. umiejscowienia i obecności przerzutów, stężenia fosfatazy zasadowej ALP, wieku, rasy, regionu pochodzenia, stężenia PSA, stanu wg ECOG, zróżnicowania nowotworu), natomiast nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (wartości p dla interakcji >0,05 zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy). Efekt leczenia DAR w odniesieniu do OS był korzystny w większości badanych podgrup.



Rysunek 4. Analiza przeżycia całkowitego w podgrupach, w badaniu ARASENS

W dodatkowej analizie (Hussain 2023), w podgrupach pacjentów wyodrębnionych w zależności od ryzyka obciążenia przerzutami [mHSPC high-volume (n=497 dla DAR, n=508 dla PLC) vs mHSPC low-volume (n=154 dla DAR i n=146 dla PLC)] uzyskany istotny statystycznie HR wynosił 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82) dla pacjentów mHSPC high volume, natomiast w podgrupie mHSPC low-volume wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej ze względu na niewielką grupę badanych.

W badaniu ARASENS, w grupie badanej DAR (+DOC + ADT) w porównaniu do PLC (+ DOC + ADT) odnotowano również istotne statystycznie korzyści w odniesieniu do większości drugorzędowych punktów końcowych, tj. czasu do progresji do stadium oporności na kastrację, czasu do progresji bólu, przeżycia wolnego od objawowego zdarzenia kostnego, czasu do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii systemowej. Nie odnotowano istotności statystycznej dla punktu końcowego – czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą [HR = 1,04 (95% CI: 0,89; 1,22); p = 0,59].

Poniżej przedstawiono wyniki dla głównego drugorzędowego punktu końcowego.

Czas do progresji choroby do stadium opornego na kastrację (CRPC, ang. time to development of castration-resistant disease)

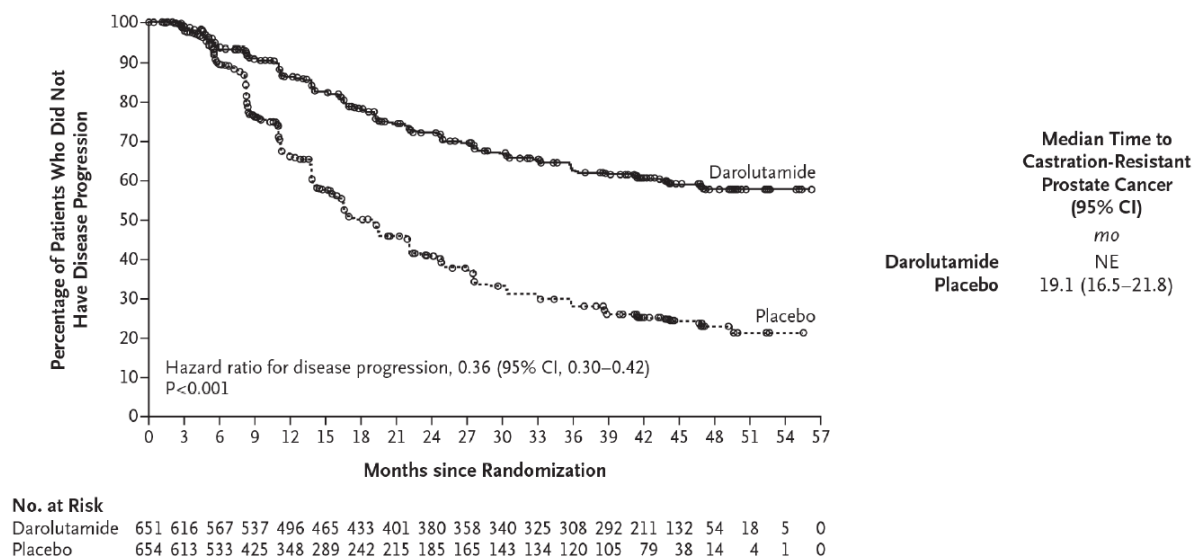
Mediana czasu do progresji do CRPC została osiągnięta tylko dla grupy kontrolnej PLC + DOC + ADT (tj. 19,1 mies.). Uzyskany HR: 0,36 (95% CI: 0,30; 0,42) był istotny statystycznie (p<0,0001). Dodanie DAR do schematu DOC + ADT związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji do CRPC.

Tabela 13. Czas do progresji choroby do stadium CRPC w badaniu ARASENS

Parametr	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		HR (95% CI)	Wartość p
	mediana (95% CI) [miesiące]	N	mediana (95% CI) [miesiące]	N		
<b>Populacja ITT</b>						
<b>Progresja choroby do stadium CRPC</b>	n/o	651	19,1 (16,5; 21,8)	654	<b>0,36 (0,30; 0,42)</b>	<b>p&lt;0,0001</b>

n/o, nie osiągnięto

A Time to Castration-Resistant Prostate Cancer

Jakość życia (QoL, ang. quality of life)

Jakość życia pacjentów oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 oraz kwestionariusza BPI-SF<sup>2</sup> służącego do klinicznej oceny bólu.

Wyjściowo jakość życia pacjentów była wysoka zarówno w grupie badanej DAR + DOC + ADT, jak i w grupie kontrolnej PLC + DOC + ADT. W okresie obserwacji czas do pogorszenia jakości życia był porównywalny w obu grupach. Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie, zarówno w domenie odnoszącej się do nasilenia bólu, jak i w domenie uciążliwości dolegliwości bólowych wg narzędzia BPI-SF. Leczenie z uwzględnieniem DAR nie wykazywało negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów.

Poniżej przedstawiono wyniki w zakresie pomiaru jakości życia pacjentów z wykorzystaniem BPI-SF. Wykresy dot. wyników kwestionariusza NCCN-FACT FPSI-17 znajdują się w Aneksie B analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 14. Ocena nasilenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF dla porównania DAR + DOC + ADT vs PLC + ADT + DOC

Domena	DAR + DOC + ADT		PLC + DOC + ADT		DAR vs PLC
	AUC, średnia (95% CI)	N	AUC, średnia (95% CI)	N	MD (95% CI)
<b>BPI-SF nasilenie bólu</b>	1,57 (1,41; 1,73)	618	1,65 (1,49; 1,81)	617	<b>-0,08 (-0,22; 0,05)</b>
<b>BPI-SF uciążliwość dolegliwości bólowych</b>	1,61 (1,43; 1,78)		1,76 (1,59; 1,93)		<b>-0,15 (-0,30; 0,00)</b>

AUC, pole powierzchni pod krzywą; MD, średnia różnica; BPI-SF, Brief Pain Inventory – Short Form

Zgodnie z danymi wnioskodawcy – ocena w skali 0–10, gdzie 10 oznacza ból o największym nasileniu / największej uciążliwości objawów.

<sup>2</sup> Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF, Brief Pain Inventory - Short Form). Kwestionariusz BPI-SF zawiera skale numeryczne natężenia bólu i ulgi w bólu w okresie ostatnich 24 godzin oraz wpływu bólu - w tym samym czasie - na codzienne czynności wykonywane przez pacjentów [Leppert 2018]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **Badanie ARASENS**

W badaniu ARASENS zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 53 chorych, tj. 27 z 652 pacjentów w grupie leczonej DAR + DOC + AD oraz 26 z 650 badanych w grupie kontrolnej (porównywalnie ok. 4% pacjentów w obu grupach). Zgony związane z leczeniem odnotowano u jednego pacjenta w grupie DAR (0,2%) i dwóch pacjentów w grupie PLC (0,3%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AE), zdarzeń niepożądanych powyżej 3 stopnia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) była podobna w obu grupach badania. Większość odnotowanych AE stanowiły zdarzenia powyżej 3 stopnia (ok. 70%) i były związane głównie z terapią DOC (ok. 88%, z nieznaczną przewagą w grupie PLC). SAE wystąpiły u 44,8% pacjentów w grupie DAR i u 42,3% pacjentów w grupie PLC. Niewielu pacjentów przerwało leczenie DAR (13,5%) lub PLC (10,6%) ze względu na AE.

**Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu ARASENS**

Zdarzenie		DAR+DOC+ADT, N=652	PLC+DOC+ADT, N=650
		n (%)	n (%)
AE	ogółem <sup>a</sup>	649 (99,5)	643 (98,9)
	≥ 3 stopnia <sup>b</sup>	458 (70,2)	439 (67,5)
	związane z leczeniem ogółem	340 (52,1)	308 (47,4)
	związane z terapią DOC	573 (87,9)	575 (88,5)
	prowadzące do przerwania leczenia DAR/PLC	88 (13,5)	69 (10,6)
SAE		292 (44,8)	275 (42,3)
Zgony	związane z AE	27 (4,1)	26 (4,0)
	związane z leczeniem	1 (0,2)	2 (0,3)

a) najczęściej łysienie, neutropenia, zmęczenie (>30%); b) najczęściej neutropenia (>30%)

Do najczęstszych (>10% przypadków) zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (tj. zdarzeń powszechnie związanych z terapią ADT lub inhibitorem szlaku receptora androgenowego) należą (odpowiednio w grupie badanej DAR vs w grupie kontrolnej PLC):

- zmęczenie (33,1% vs 32,9% przypadków);
- rozszerzenie naczyń i zrumienienie (20,4% vs 21,7%);
- wysypka (16,6% vs 13,5%);
- cukrzyca i hiperglikemia (15,2% vs 14,3%);
- nadciśnienie (13,7% vs 9,2%);
- zaburzenia czynności serca (10,9% vs 11,9%).

Zgodnie z powyższym, w grupie DAR rzadziej obserwowano rozszerzenie naczyń i zrumienienie oraz zaburzenia czynności serca w stosunku do grupy kontrolnej przyjmującej PLC.

Ponadto, analiza szczegółowych AE w badaniu ARASENS przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje, że stosowanie schematu leczenia z DAR w porównaniu ze schematem uwzględniającym PLC prowadziło do zmniejszenia ryzyka:

- bólu kości w stopniu 3. lub 4. (1,2% vs 2,9% chorych);
- niewydolności serca (0,6% vs 2% chorych).

Jednocześnie leczenie schematem z DAR wiązało się z wyższym ryzykiem obniżonego apetytu, podwyższonego stężenia AST w stopniu 3. lub 4. oraz nadciśnienia, w tym nadciśnienia o nasileniu w stopniu 3. lub 4.

### 4.2.1.3. Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

## Bezpieczeństwo

W ocenie wnioskodawcy NMA nie będzie odpowiednia do oceny względnego bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami, gdyż zastosowane w badaniach schematy terapeutyczne różniły się znacząco toksycznością poszczególnych składowych. W szczególności schematy zawierały, bądź nie zawierały DOC, ponadto w niektórych badaniach w ramach schematu leczenia dopuszczano radioterapię (RTH). Nie jest możliwe rozróżnienie, które z obserwowanych zdarzeń niepożądanych wynika ze stosowania ocenianej interwencji, a które są wypadkową przyjmowania jednocześnie DOC czy RTH. Z tego powodu, dla porównania bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów, dla których niedostępne były dane z porównania bezpośredniego, tj. ABI + ADT, ABI + ADT + DOC i ENZ + ADT, odstąpiono od porównania pośredniego z dostosowaniem.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach.

**Tabela 19. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla DAR + DOC + ADT oraz ABI + ADT, ABI + ADT + DOC i ENZ + ADT, w badaniach uwzględnionych w NMA**

Punkt końcowy	DAR + DOC + ADT		ABI + DOC + ADT		ABI + ADT				ENZ + ADT			
	ARASENS (N = 652)		PEACE-1 (N = 347)		LATITUDE (N = 597)		STAMPEDE-2 (N = 948) <sup>f</sup>		STAMPEDE-4 (N = 373) <sup>f</sup>		ARCHES (N = 572)	
Mediana OB	43,7 mies.		52,8 mies.		51,8 mies.		40 mies.		48 mies.		44,6 mies.	
Stopień	ogółem	≥3 st.	ogółem	≥3 st.	ogółem	≥3 st.	ogółem	≥3 st.	ogółem	≥3 st.	ogółem	3–4 st.
AE ogółem	649 (99,5)	458 (70,2)	346 (99,7)	217 (62,5)	569 (95,3)	403 (67,5)	943 (99,5)	443 (46,7)	370 (99,2)	180 (48,3)	520 (90,9)	224 (39,2)
SAE ogółem	292 (44,8)	bd	bd	bd	192 (32,2)	160 (26,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
AE prowadzące do zgonu	27 (4,1)	-	7 (2,0)	-	38 (6,4)	-	9 (0,9)	-	bd	-	30 (5,2)	-
Zmęczenie	216 (33,1)	11 (1,7)	bd	10 (2,9)	84 (14,1)	11 (1,8)	648 (68,4)	21 (2,2)	bd	8 (2,1)	143 (25,0) <sup>b</sup>	8 (1,4) <sup>b</sup>
Neutropenia	68 (10,4) <sup>a</sup>	56 (8,6) <sup>a</sup>	bd	34 (9,8)	9 (1,5)	4 (0,7)	73 (7,7)	10 (1,1)	bd	4 (1,1)	8 (1,4) <sup>c</sup>	4 (0,7) <sup>c</sup>
Zmniejszenie liczby neutrofilii	170 (26,1)	51 (7,8)	bd	bd	6 (1,0)	3 (0,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zwiększenie aktywności AST	91 (14,0)	17 (2,6)	bd	bd	92 (15,4)	27 (4,5)	69 (7,3)	10 (1,1)	bd	6 (1,6)	bd	bd
Zwiększenie aktywności ALT	102 (15,6)	18 (2,8)	bd	15 (4,3)	101 (16,9)	34 (5,7)	238 (25,1)	53 (5,6)	bd	23 (6,2)	bd	bd
Zaburzenie rytmu serca	52 (8,0)	bd	bd	bd	bd	bd	55 (5,8)	14 (1,5)	bd	5 (1,3)	bd	bd
Nadciśnienie	85 (13,0)	42 (6,4)	bd	76 (21,9)	229 (38,4) <sup>e</sup>	125 (20,9) <sup>e</sup>	299 (31,5)	44 (4,6)	bd	12 (3,2)	75 (13,1) <sup>d</sup>	27 (4,7) <sup>d</sup>
Wysypka	108 (16,6)	bd	bd	bd	bd	bd	135 (14,2)	2 (0,2)	bd	bd	22 (3,8) <sup>c</sup>	0 (0) <sup>c</sup>
Ból kończyn	98 (15,0)	2 (0,3)	bd	bd	73 (12,2)	8 (1,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

<b>Ból kości</b>	81 (12,4)	8 (1,2)	bd	bd	83 (13,9)	25 (4,2)	273 (28,8)	21 (2,2)	bd	bd	bd	bd
<b>Ból mięśni</b>	73 (11,2)	2 (0,3)	bd	bd	bd	bd	142 (15,0)	3 (0,3)	bd	bd	bd	bd
<b>Ból stawów</b>	178 (27,3)	8 (1,2)	bd	bd	96 (16,1)	9 (1,5)	231 (24,4)	12 (1,3)	bd	bd	104 (18,2)	2 (0,3)
<b>Złamania</b>	49 (7,5)	bd	bd	bd	7 (1,2)	4 (0,7)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	77 (13,5) <sup>c</sup>	20 (3,5) <sup>c</sup>
<b>Ginekomastia</b>	21 (3,2)	bd	bd	bd	bd	bd	128 (13,5)	0 (0)	bd	bd	bd	bd
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	61 (9,4)	13 (2,0)	bd	bd	44 (7,4)	6 (1,0)	82 (8,6)	11 (1,2)	bd	bd	bd	bd
<b>Hipokaliemia</b>	bd	bd	bd	bd	143 (24,0)	70 (11,7)	116 (12,2)	1 (0,1)	bd	3 (0,8)	bd	bd
<b>Biegunka</b>	167 (25,6)	8 (1,2)	bd	bd	bd	bd	295 (31,1)	13 (1,4)	bd	bd	bd	bd
<b>Niestrawność</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	155 (16,4)	1 (0,1)	bd	bd	bd	bd
<b>Obrzęk obwodowy</b>	173 (26,5)	3 (0,5)	bd	bd	61 (10,2)	2 (0,3)	210 (22,2)	5 (0,5)	bd	2 (0,5)	10 (1,7) <sup>c</sup>	1 (0,2) <sup>c</sup>
<b>Uderzenia gorąca</b>	124 (19,0)	0 (0)	bd	bd	92 (15,4)	0 (0)	832 (87,8)	41 (4,3)	bd	bd	171 (29,9)	2 (0,3)
<b>Ból głowy</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	166 (17,5)	5 (0,5)	bd	bd	bd	bd

OB, okres obserwacji

- a) W badaniu prezentowano również neutropenię jako złożony punkt końcowy obejmujący: leukopenia, neutropenia, obniżona liczba neutrofilii i obniżona liczba białych krwinek;
- b) W publikacji podano również wynik dla zmęczenia raportowanego jako AE specjalnego zainteresowania (jako złożony punkt końcowy oparty na terminologii Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0): 184 (32,2%) – dla zmęczenia ogółem i 16 (2,8%) – dla zmęczenia st. 3–4;
- c) AE specjalnego zainteresowania (jako złożony punkt końcowy oparty na terminologii Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0);
- d) W publikacji podano również wynik dla nadciśnienia raportowanego jako AE specjalnego zainteresowania (jako złożony punkt końcowy oparty na terminologii Medical Dictionary for Regulatory Activities v23.0): 82 (14,3%) – dla nadciśnienia ogółem i 29 (5,1%) – dla nadciśnienia st. 3–4;
- e) W publikacji podano również wynik dla nadciśnienia raportowanego jako AE specjalnego zainteresowania: 243 (40,7%) dla nadciśnienia ogółem i 131 (21,9%) dla nadciśnienia st. 3–4;
- f) Dane dla całej populacji pacjentów zarówno z przerzutami, jak i bez przerzutów;
- g) Dla 489 pacjentów nieznanne dane.



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowane działania niepożądane u pacjentów z nmCRPC otrzymujących darolutamid to zmęczenie / stany osłabienia (15,8%); z mHSPC otrzymujących darolutamid w skojarzeniu z docetakselem to wysypka (16,6%) i nadciśnienie (13,8%).

#### Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabela 20. Działania niepożądane wg ChPL na podstawie badania ARASENS<sup>a,b</sup>

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie <sup>c</sup>	bardzo często
zaburzenia skóry i tkanki podskórnek	wysypka <sup>d,e</sup>	bardzo często
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	złamania	często
zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ginekomastia	często
badania diagnostyczne <sup>f</sup>	zmniejszona liczba neutrofilii zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi zwiększenie aktywności AIAT zwiększenie aktywności AspAT	bardzo często

<sup>a</sup> Mediana czasu trwania ekspozycji wynosiła 41,0 miesięcy (zakres: od 0,1 do 56,5 miesiąca) u pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i 16,7 miesiąca (zakres: od 0,3 do 55,8 miesiąca) u pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel.

<sup>b</sup> Częstość występowania działań niepożądanych może nie być związana z samym darolutamidem, ale może wiązać się z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu.

<sup>c</sup> Obejmuje nadciśnienie, podwyższenie ciśnienia krwi, nadciśnienie złośliwe.

<sup>d</sup> Obejmuje wysypkę, wysypkę polekową, wysypkę rumieniową, wysypkę okołomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową, wysypkę kropkową, wysypkę pęcherzykową, rumień, zapalenie skóry.

<sup>e</sup> Częstość występowania była najwyższa w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.

<sup>f</sup> Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) wersja 4.03. Częstość występowania jest oparta o wyniki zgłaszane jako nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych dotyczących darolutamidu zgłaszano przypadki idiosynkratycznego uszkodzenia wątroby stopnia 3. i 4. wywołane działaniem leku ze zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) do  $\geq 5$  i  $\geq 20$ -krotności górnej granicy normy (GGN), w tym 1 przypadek podwyższenia transaminaz wraz z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej do 3 x ULN. Czas do wystąpienia reakcji wynosił od 1 miesiąca do 10,5 miesiąca od rozpoczęcia podawania darolutamidu. Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT było odwracalne po zaprzestaniu podawania darolutamidu.

##### Nadciśnienie

W badaniu ARASENS nadciśnienie zgłaszano u 13,8% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 9,4% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Nadciśnienie stopnia 3 zgłaszano u 6,4% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem w porównaniu do 3,5% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. W każdym ramieniu badania jeden pacjent miał nadciśnienie stopnia 4. W ramieniu badania z darolutamidem+docetakselem w jednym przypadku zgłoszono nadciśnienie stopnia 5 z miażdżycą stopnia 5. Pacjent ten od długiego czasu miał nadciśnienie tętnicze i palił, a przypadek wystąpił ponad 3 lata od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Przypadki nadciśnienia zgłaszano częściej u pacjentów bez nadciśnienia w wywiadzie w obu ramionach badania.

##### Złamania

Złamania wystąpiły u 7,5% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 5,1% pacjentów leczonych placebo+docetaksel.

**Zmniejszenie liczby neutrofilii**

Zmniejszoną liczbę neutrofilii zgłaszano jako nieprawidłowość laboratoryjną u 50,6% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 45,5% pacjentów leczonych placebo+docetakselem. Zmniejszenie liczby neutrofilii stopnia 3 i 4 odnotowano u 34,4% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 31,4% pacjentów leczonych placebo+docetakselem.

**Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi**

Zwiększenie stężenia bilirubiny zgłaszano jako nieprawidłowe wyniki laboratoryjne u 19,6% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 10,0% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Zdarzenia miały głównie nasilenie stopnia 1 lub 2. Stopień 3 i 4 zwiększenia stężenia bilirubiny zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel.

**Zwiększenie aktywności AIAT i AspAT**

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) we krwi zgłaszano jako nieprawidłowość w badaniach laboratoryjnych u 42,3% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 38,0% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) odnotowano jako nieprawidłowość laboratoryjną u 43,9% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 39,3% pacjentów leczonych placebo+docetakselem. Zwiększenie aktywności AIAT stopnia 3 i 4 zgłaszano u 3,7% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem oraz u 3,0% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel. Zwiększenie aktywności AspAT stopnia 3 i 4 zgłaszano u 3,6% pacjentów leczonych darolutamidem+docetakselem i u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo+docetaksel.

**Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Nubeqa przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA.

Zgodnie z informacją podaną w ChPL (zamieszczonym na stronie EMA), bezpieczeństwo produktu leczniczego Nubeqa znajduje się pod dodatkowym nadzorem, tj. produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta – celem wspierania raportowania podejrzanych reakcji niepożądanych po zastosowaniu leków, dla których baza dowodów z badań klinicznych została oceniona jako mniej obszerna.

**Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO**

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Nubeqa. Dotychczas zgłoszono 1 129 działań niepożądanych. 573 (51%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 507 (45%) z Europy. Większość zgłoszeń dotyczyło mężczyzn (91%), 9% przypadków płeć nieznana. Najwięcej zgłoszeń zostało zareportowanych w 2023 (47%). 33% osób było w wieku  $\geq 75$  lat, dla 37% nie określono wieku.

**Tabela 21. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Nubeqa wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
<b>Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania</b>	<b>421 (20%)</b>
zmęczenie	222
astenia	63
nieefektywność leku	27
<b>Badania diagnostyczne</b>	<b>191 (9%)</b>
wzrost poziomu PSA	53
wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT)	22
wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST)	20
<b>Zranienia, zatrucia, błędy proceduralne</b>	<b>189 (9%)</b>
użycie poza wskazaniem (off label)	94
pominięcie dawki leku	29
upadek	20

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 17.01.2024

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

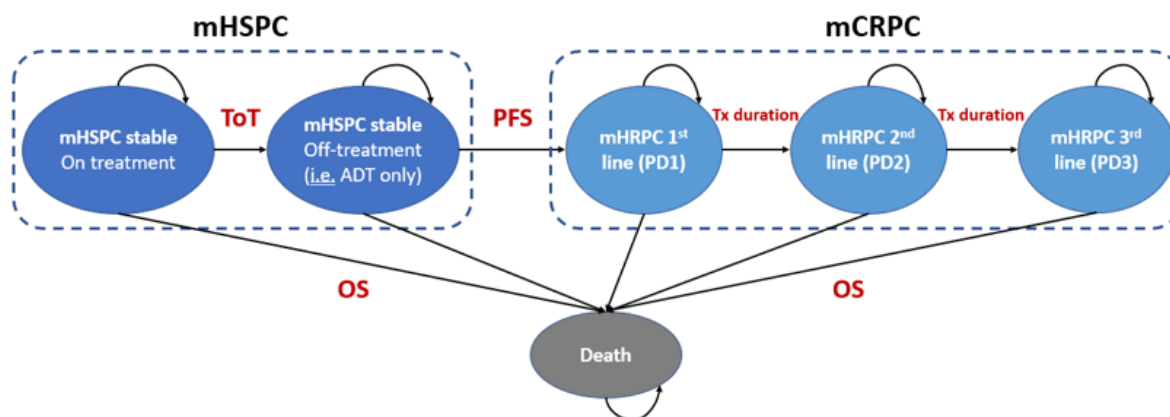
### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności terapii lekiem Nubeqa (darolutamid, DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprywacją androgenową (ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC). Stosowanie DAR + DOC + ADT porównano ze stosowaniem następujących terapii:

- docetaksel + deprywacja androgenowa (DOC + ADT),
- octan abirateronu + deprywacja androgenowa (ABI + ADT),
- octan abirateronu + docetaksel + deprywacja androgenowa (ABI + DOC + ADT),
- enzalutamid + deprywacja androgenowa (ENZ + ADT).

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym (34-letnim). Schemat modelu Markowa wnioskodawcy zaprezentowano na rysunku poniżej.



mCRPC / mHRPC – metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC – metastatic hormone-sensitive prostate cancer; OS – overall survival; PFS – progression free survival; ToT – time on treatment; PD1 – progressed disease – first line; PD2 – progressed disease – second line; PD3 – progressed disease – third line

Rysunek 9. Struktura modelu wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna DAR + DOC + ADT i DOC + ADT na podstawie badania RCT ARASENS. Pozostałe porównania na podstawie NMA wnioskodawcy. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty działań niepożądanych oraz opieki terminalnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie analizy NICE TA712.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono tylko wyniki z perspektywy NFZ. Koszty ponoszone przez pacjentów stanowią znikomą część kosztów całkowitych, dlatego pominięto wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta). Wyniki z perspektywy wspólnej znajdują się w AE wnioskodawcy, aneks A.2, ss. 124-129.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

	Koszt leczenia [zł]	Efekt [QALY]	Koszt inkrementalny [zł]	Efekt inkrementalny [QALY]	ICUR [zł/QALY]
DAR + DOC + ADT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DOC + ADT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ABI + ADT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ENZ + ADT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ABI + DOC + ADT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Stosowanie DAR + DOC + ADT w miejsce DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT lub ABI + DOC + ADT [REDACTED]

[REDACTED] Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

Należy zwrócić uwagę, że ENZ + ADT nie jest obecnie refundowany i prawdopodobnie nie będzie stanowił refundowanego komparatora dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Progowa cena zbytu netto leku Nubeqa, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- vs DOC + ADT [REDACTED]
- vs ABI + ADT [REDACTED]
- vs ENZ + ADT [REDACTED]
- vs ABI + DOC + ADT [REDACTED]

Wnioskowana cena zbytu netto leku Nubeqa to [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT ARASENS dowodzących bezpośrednio wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa i rzetelna. [REDACTED]

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [REDACTED]

W analizie probabilistycznej z perspektywy NFZ prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej [REDACTED]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. 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?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (34-letni)
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, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Komparatory, technika analityczna, założenia i struktura modelu prawidłowe. Ograniczenia modelu wskazane przez wnioskodawcę można znaleźć na ss. 104-105 AE, jednak żadne z nich nie wydaje się wpływać na wiarygodność modelowania. Analitycy Agencji nie wskazują innych ograniczeń niż przedstawione przez wnioskodawcę.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

### 5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł sześć innych analiz ekonomicznych dotyczących oceny rozważanego problemu decyzyjnego. Wyniki wydają się w dostatecznym stopniu zbieżne (ss. 99-101 i 130-131 AE), przy czym prawdopodobnie w przypadku SMC i NICE ocenie nie podlegał ten sam model globalny co w Polsce. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca zestawiał krzywe K-M dla PFS, OS i ToT oraz wyniki modelowania. Wyniki zbieżne, modelowanie prawidłowe.

### 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. Po sprawdzeniu kosztów substancji czynnych w bazie NFZ uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego NFZ i pacjentów, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii darolutamidem (DAR), w skojarzeniu z docetakselem (DOC) oraz deprywacją androgenową (ADT), w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC).

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym począwszy od 1 stycznia 2024 roku, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej. Koszty ponoszone przez pacjentów stanowią znikomą część kosztów całkowitych. Przebieg leczenia określono w oparciu o model ekonomiczny. Analiza wpływu na budżet opiera się na założeniach, wartościach parametrów, modelowaniu progresji wykonanych na potrzeby analizy ekonomicznej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W analizie podstawowej, punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji docelowej dorosłych mężczyzn z mHSPC była liczba pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (RGK) z rozpoznaniem C61. (zachorowalność) w latach 2000-2020, na podstawie danych KRN. Wnioskodawca wykonał prognozę liczby zachorowań na podstawie danych KRN w horyzoncie 5 lat, wykorzystując regresję liniową, zgodnie z którą przyjęto w I roku 21 807 osób, w II roku 22 518 osób.

Następnie założono, że częstość występowania hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (HSPC) wynosi 100% (wytyczne EAU 2023). W dalszym kroku w celu oszacowań całkowitej liczby pacjentów z mHSPC, wyznaczono liczbę pacjentów z mHSPC, przyjmując, że u 13% pacjentów występują przerzuty w momencie diagnozy mHSPC (raport KRN 2016) oraz liczbę pacjentów z nmHSPC, którzy progresują do mHSPC przy uwzględnieniu, że u 19% pacjentów występuje nmHSPC, a u 81% pacjentów mHSPC (randomizowane badania TITAN, ARCHES, ENZAMET oraz ARASENS).

##### Udziały

##### Koszty

Koszty terapii określono zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. Uwzględniono koszty leków i ich podania, monitorowania terapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia w kolejnych liniach oraz koszty opieki terminalnej. Koszty są spójne z kosztami przyjętymi w analizie ekonomicznej.

Koszty komparatorów wykorzystane przez wnioskodawcę są zbliżone do kosztów oszacowanych przez analityków Agencji na podstawie danych NFZ (patrz rozdział 3.5 *Refundowane technologie medyczne*).



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których będzie stosowany DAR w scenariuszu nowym		

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Prawdopodobny				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Prawdopodobny				
Minimalny				
Maksymalny				
<b>Koszty Nubeqa</b>				
Prawdopodobny				
Minimalny				
Maksymalny				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Prawdopodobny				
Minimalny				
Maksymalny				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa spowoduje wydatków NFZ Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Nubeqa wynosi



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

Tabela 26. 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?	TAK	Liczebność populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
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?	TAK	Należy mieć na uwadze, [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Analizy wnioskodawcy nie są spójne pod względem doboru komparatorów. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono komparatora ADT. W analizie wpływu na budżet jednym z wymienionych komparatorów jest enzalutamid, podczas gdy w opinii ankietowanych przez Wnioskodawcę ekspertów [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku refundacyjnym zadeklarowano wielkość rocznych dostaw Nubeqa wynosząca [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji, jednakże wartości te wydają się być niedoszacowane.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz.

Oszacowanie populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo na podstawie danych KRN (zapadalność na RGK i odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium przerzutowym), randomizowanych badań klinicznych (liczba pacjentów progresujących ze stadium nie przerzutowego do przerzutowego) oraz opinii ekspertów (odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia DOC). Na podstawie danych KRN wnioskodawca przeprowadził prognozę liczby pacjentów z RGK i oszacował w I roku 21 807 (min. 20 698; max. 23 368) osób, w II roku 22 518 (min. 21 365; max. 24 325) osób. W dalszym kroku wnioskodawca założył konserwatywnie, że u wszystkich tych pacjentów z RGK, będzie występował hormonowrażliwy RGK powołując się na wytyczne EAU 2023. Wnioskodawca nie odnalazł danych epidemiologicznych pozwalających na określenia liczby pacjentów progresujących z nmHSPC do mHSPC. [REDACTED]

Udziały rynkowe oparto o wartości na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę, zatem oszacowania obarczone są niepewnością.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca założył, że [REDACTED]

Na podstawie przeprowadzonej prognozy przez KRN liczba pacjentów z RGK w Polsce wynosić będzie 23 697 pacjentów w horyzoncie 3 lat (2019-2022 roku) oraz 27 375 pacjentów w horyzoncie 5 lat (2019-2024 roku). [REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

#### Obliczenia własne Agencji na podstawie prognozy KRN

Do obliczeń własnych Agencji, przyjęto prognozowaną liczebność populacji przeprowadzonej przez KRN, na podstawie której liczba pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego w Polsce w 2022 roku wynosić będzie 23 697 osób (prognoza w horyzoncie 3 lat 2019-2022 roku) oraz w 2024 roku 27 375 osób (w horyzoncie 5 lat 2019-2024 roku). W obliczeniach przyjęto, że 23 697 osób w I roku oraz 27 375 w II roku analizy. Pozostałe założenia wnioskodawcy bez zmian (warianty min i max na podstawie udziałów DAR + DOC + ADT).

Na podstawie powyższej prognozy KRN w wyniku uwzględnienia oszacowanej liczebności populacji wydatki inkrementalne wynoszą [redacted]

Tabela 27. Liczebność populacji na podstawie prognozy przeprowadzonej przez KRN

Populacja	Obliczenia własne Agencji na podstawie prognozy KRN	
	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których będzie stosowany DAR w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ – obliczenia własne Agencji na podstawie prognozy przeprowadzonej przez KRN [mln zł]

Wariant	Obliczenia własne Agencji na podstawie prognozy KRN ([redacted])		Obliczenia własne Agencji na podstawie prognozy KRN ([redacted])	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty Nubeqa</b>				
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

1. W zakresie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników dostępnych badań na populację pacjentów we wnioskowanym programie. Do badania ARASENS włączano pacjentów z ECOG  $\leq 1$ , natomiast projekt programu dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-2 według ECOG.
2. Mając na uwadze dane dotyczące bezpieczeństwa terapii darolutamidem zasadne jest dodanie do części „Monitorowanie leczenia” – związanej z monitorowaniem bezpieczeństwa – badań: oznaczenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz oznaczenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST). Zapisy te są uwzględnione jedynie dla terapii kabazytakselem.
3. Warto nadmienić, że w programie lekowym są leczeni chorzy na raka gruczołu krokowego z rozpoznaniem ICD10 C61, tj. pacjenci z mHSPC, nmCRPC, mCRPC, natomiast nie istnieją kody ICD-10 dla tych poszczególnych jednostek chorobowych.

W związku z równoczesnym przekazaniem do Agencji zleceń dla leku Xtandi (enzalutamid) oraz leku Nubeqa (darolutamid) w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), w ramach wnioskowanego wskazania (w programie lekowym B.56), Minister Zdrowia pismem z 8 grudnia 2023 r. (znak: PLR2.4504.731.2023.MK) poprosił o odpowiedź na dodatkowe pytania dotyczące wątpliwości Konsultanta Krajowego i Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii klinicznej w zakresie treści przedmiotowego programu lekowego.

Wątpliwości dotyczyły, m.in. dopuszczenia zastosowania docetakselu w populacji low-volume dla enzalutamidu, możliwości rozszerzenia populacji dla apalutamidu poprzez usunięcie zapisu o „udokumentowanych przeciwwskazaniach do docetakselu” oraz niezasadności podziału na populację low-volume oraz high-volume dla pacjentów stosujących apalutamid (refundowany), enzalutamid oraz darolutamid (procedowane).

**Dodatkowe pytania MZ dotyczą przede wszystkim leczenia apalutamidem oraz enzalutamidem w ramach programu lekowego B.56, w związku z tym odpowiedź na pismo MZ (znak PLR2.4504.731.2023.MK) przedstawiono w AWA Xtandi (enzalutamid), nr OT.423.1.45.2023.**

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Nubeqa (darolutamid) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 15.01.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Nubeqa” oraz „darolutamide”. Odnaleziono 7 publikacji, gdzie w większości były to rekomendacje pozytywne (4 publikacje: PBAC 2023, HAS 2023, NICE 2023, SMC 2023), pozostałe zawierały wytyczne warunkowo pozytywne (CADTH 2023, ZN 2023, G-BA 2023).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na istotną dodatkową korzyść terapii darolutamidem (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią deprywacji androgenów (ADT) w populacji dorosłych z mHSPC. Rekomendacje pozytywne warunkowo zwracają uwagę na odpowiednie negocjacje cenowe i zasadność obniżenie kosztów wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto wytyczne kanadyjskie (CADTH 2023) podkreślają, że terapia DAR+DOC+ADT powinna rozpoczynać się u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii i w dobrym stanie ogólnym a w trakcie terapii pacjenci powinni otrzymywać hormon uwalniający gonadotropinę lub przejść obustronną orchidektomię.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid)**

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2023 (Australia)</b>	Pacjenci z mHSPC kwalifikujący się do terapii DOC	<b>Rekomendacja pozytywna</b> PBAC <b>rekomenduje leczenie DAR</b> zarówno w skojarzeniu z ADT, jak i w terapii potrójnej z DOC + ADT dla pacjentów z mHSPC.
<b>HAS 2023 (Francja)</b>	Dorośli z mHSPC	<b>Rekomendacja pozytywna</b> HAS <b>rekomenduje finansowanie DAR</b> w ramach rozszerzonego wskazania tj. leczenie dorosłych pacjentów z mHSPC, w pierwszej linii leczenia, w skojarzeniu z DOC + ADT (ASMR III, umiarkowana poprawa rzeczywistych korzyści).
<b>ZN 2023 (Królestwo Niderlandów)</b>	Dorośli z mHSPC	<b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b> Zorginstituut Nederland (tj. Holenderski Narodowy Instytut Zdrowia, ZN) <b>rekomenduje finansowanie DAR w skojarzeniu z DOC+ADT</b> z podstawowego pakietu medycznego we wskazaniu leczenie mHSPC po odpowiedniej negocjacji cenowej (cena netto DAR nie może przekroczyć najniższej ceny netto abirateronu).
<b>G-BA 2023 (Niemcy)</b>	Dorośli z mHSPC	<b>Rekomendacja pozytywna (wskazanie korzyści)</b> G-BA za pośrednictwem IQWiG wskazuje na znaczną dodatkową korzyść terapii DAR w skojarzeniu z DOC+ADT. Wniosek został opracowany na podstawie porównania DAR+DOC+ADT z konwencjonalną ADT+DOC (+/- predizon/prednizolon).
<b>NICE 2023 (UK)</b>	Dorośli z mHSPC	<b>Rekomendacja pozytywna</b> NICE <b>rekomenduje finansowanie leczenia DAR+DOC lub DAR+DOC+ADT</b> jako kolejną opcję terapeutyczną dla dorosłych z mHSPC w oparciu o dostępne dowody kliniczne. Szacunki opłacalności mieszczą się w granicach uznawanych przez NICE za akceptowalny poziom wykorzystania zasobów NHS. Natomiast NICE zastrzega, że DAR jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia go zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2023 (Szkocja)</b>	Dorośli z mHSPC	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>SMC po ponownym rozpatrzeniu wniosku <b>rekomenduje finansowanie DAR</b> w leczeniu dorosłych z mHSPC w skojarzeniu z DOC + ADT (stan na 9.10.2023).</p> <p>SMC zgodził się, że mając na uwadze uznanie DAR jako leku sierocego, można zaakceptować większą niepewność pod względem ekonomicznym. Decyzja ta została poparta również wynikami konsultacji z ekspertami klinicznymi w danej dziedzinie.</p> <p>Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego przez szkocki NHS porozumienia Patient Access Scheme (PAS) zapewniającego o wynikach w zakresie efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, i cenie, która jest równoważna lub niższa niż dostępna technologia medyczna w danym wskazaniu.</p>
<b>CADTH 2023 (Kanada)</b>	Pacjenci z mHSPC w skojarzeniu z DOC	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b></p> <p>CADTH <b>rekomenduje finansowanie DAR</b> w skojarzeniu z DOC dla leczenia pacjentów z mHSPC w skojarzeniu z DOC po uwzględnieniu warunków wymienionych poniżej:</p> <p>a) w zakresie wprowadzenia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie skojarzone DAR + DOC + ADT należy rozpoczynać u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii i w dobrym stanie ogólnym (ECOG = 0 lub 1);</li> <li>• pacjenci powinni jednocześnie otrzymywać hormon uwalniający gonadotropinę lub powinni przejść obustronną orchidektomię;</li> <li>• pacjenci kwalifikowani do terapii DAR nie powinni otrzymywać uprzednio terapii ukierunkowanej na receptor androgenowy, chemo-/immuno-terapii z powodu raka gruczołu krokowego;</li> <li>• uprzednia terapia ADT celem leczenia choroby przerzutowej nie powinna być prowadzona dłużej niż 6 mies. u pacjentów mCSPC.</li> </ul> <p>b) w zakresie dyskontynuacji leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie DAR w skojarzeniu z DOC należy przerwać w przypadku wystąpienia jednego z objawów: progresja choroby na podstawie danych klinicznych, PSA i czynników radiograficznych; niedopuszczalna toksyczność;</li> <li>• należy monitorować pacjenta co 3–6 mies. lub wg uznania lekarza prowadzącego, pod kątem progresji (klinicznej, PSA oraz w badaniach obrazowych);</li> </ul> <p>c) w zakresie przepisania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat DAR+DOC powinien być przepisywany przez onkologa posiadającego wiedzę specjalistyczną w zakresie leczenia raka gruczołu krokowego;</li> <li>• DAR nie należy podawać w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi innymi niż połączenie DOC + ADT;</li> </ul> <p>d) w zakresie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cena leku Nubeqa powinna być obniżona (ICER dla DAR+DOC+ADT wynosił 156 172 USD w porównaniu z abirateronem + ADT; wymagana byłaby obniżka ceny o co najmniej 58%).</li> </ul>

ADT, terapia deprivacji androgenów; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DOC, docetaksel; ECOG, skala Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; ICER, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; mCSPC, przerzutowy wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego; mHSPC, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PSA, swoisty antygen gruczołu krokowego; SMC, Scottish Medicines Consortium; ZN, Zorginstituut Nederland

#### Komentarz Analityków:

Wnioskodawca przedstawia nieaktualną rekomendację refundacyjną SMC (Szkocja). Zgodnie z ponownym rozpatrzeniem wniosku 9.10.2023 r., SMC dopuszcza możliwość refundowania DAR w skojarzeniu z DOC+ADT we wskazaniu leczenie dorosłych z mHSPC ze względu na ocenę darolutamidu jak leku sierocego i tym samym akceptacji wynikających niepewności ekonomicznych związanych z refundacją danego produktu leczniczego.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania leku Nubeqa w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

ABI, abirateron; ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; mHSPC, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; ND, nie dotyczy; nmCRPC, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Nubeqa (darolutamid) w ocenianym wskazaniu refundacyjnym – tj. w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – jest finansowany [redacted]. Lek ten jest dostępny do obrotu [redacted].

# 11. Kluczowe informacje i wnioski

## Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.12.2023 r., znak PLR.4500.1833.2023.13.MKO (data wpływu do AOTMiT 08.12.2023 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), 112 tabl. powł. à 300 mg, GTIN 05908229303337 we wskazaniu: leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61).

## Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla darolutamidu (DAR) w zdefiniowanej populacji docelowej są docetaxel (DOC) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT); abirateron/octan abirateronu (ABI) w skojarzeniu z ADT; terapia ABI w skojarzeniu z DOC i ADT oraz jako komparator obecnie nier refundowany – enzalutamid (ENZ) w skojarzeniu z ADT.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono jedynie dowody bezpośrednio porównujące wnioskowaną technologię lekową z komparatorem DOC + ADT (RCT ARASENS). W zakresie pozostałych komparatorów

).

W ramach porównania bezpośredniego do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT ARASENS (Smith 2022 oraz analiza post-hoc Hussain 2023), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo DAR w skojarzeniu z DOC i ADT w porównaniu do terapii DOC oraz ADT u dorosłych mężczyzn z mHSPC (n = 1305; ECOG = 0-1).

### Badanie ARASENS – skuteczność

Mediana pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia całkowitego (OS), w grupie badanej DAR + DOC + ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej PLC (placebo) + DOC + ADT wyniosła 48,9 mies. Uzyskany HR: 0,68 (95% CI: 0,57; 0,80) był istotny statystycznie.

Dodatkowa analiza post-hoc (Hussain 2023) w zakresie danego punktu końcowego, w podgrupach pacjentów wyodrębnionych w zależności od ryzyka obciążenia przerzutami (mHSPC high-volume vs mHSPC low-volume) wykazała istotny statystycznie HR: 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82) dla pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami (mHSPC high volume). Natomiast w podgrupie mHSPC low-volume wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej ze względu na niewielką grupę badanych.

W zakresie głównego drugorzędowego punktu końcowego, jakim był czas do progresji do CRPC, podobnie jak w przypadku OS, mediana została osiągnięta tylko dla grupy kontrolnej PLC + DOC + ADT (19,1 mies.). Uzyskany HR: 0,36 (95% CI: 0,30; 0,42) był istotny statystycznie, zatem dodanie DAR do schematu DOC + ADT związane było z istotnym statystycznie opóźnieniem progresji do CRPC.

Odnotowano również istotne statystycznie korzyści dla terapii DAR + DOC + ADT w odniesieniu do większości pozostałych drugorzędowych punktów końcowych, tj. czasu do progresji bólu, przeżycia wolnego od objawowego zdarzenia kostnego, czasu do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego, czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii systemowej. Nie odnotowano istotności statystycznej dla punktu końcowego – czas do pogorszenia objawów fizycznych związanych z chorobą [HR = 1,04 (95% CI: 0,89; 1,22); p = 0,59].

Wyniki w zakresie jakości życia pacjentów (z wykorzystaniem NCCN-FACT FPSI-17 i BPI-SF), zarówno w grupie badanej DAR + DOC + ADT, jak i w grupie kontrolnej PLC + DOC + ADT były porównywalne. Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie, zarówno w domenie odnoszącej się do nasilenia bólu, jak i w domenie uciążliwości dolegliwości bólowych wg narzędzia BPI-SF. Leczenie z uwzględnieniem DAR nie wykazywało negatywnego wpływu na jakość życia pacjentów.

### Badanie ARASENS – bezpieczeństwo

Zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły u ok. 4% badanych w każdej z grup (27/652 pacjentów w grupie DAR; 26/650 w grupie PLC). Odnotowano jeden zgon związany z leczeniem w grupie DAR i dwa zgony w grupie kontrolnej (odpowiednio 0,2% vs 0,3%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs), zdarzeń niepożądanych powyżej 3 stopnia i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) była podobna w obu grupach badania. Większość odnotowanych AEs stanowiły zdarzenia powyżej 3 stopnia (ok. 70%) i były związane głównie z terapią DOC (ok. 88%, z nieznaczną przewagą w grupie PLC). SAEs wystąpiły u 44,8% pacjentów w grupie DAR i u 42,3% pacjentów w grupie PLC. Niewielu pacjentów przerwało leczenie DAR (13,5%) lub PLC (10,6%) ze względu na AEs.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (tj. zdarzeń powszechnie związanych z terapią ADT lub inhibitorem szlaku receptora androgenowego) należały: zmęczenie (33,1% vs 32,9%, odpowiednio w grupie DAR i w grupie PLC); rozszerzenie naczyń i zarumienienie (20,4% vs 21,7%); wysypka (16,6% vs 13,5%); cukrzyca i hiperglikemia (15,2% vs 14,3%); nadciśnienie (13,7% vs 9,2%); zaburzenia czynności serca (10,9% vs 11,9%). W grupie leczonej DAR rzadziej obserwowano rozszerzenie naczyń i zarumienienie oraz zaburzenia czynności serca w stosunku do grupy przyjmującej PLC.

Dodatkowo, analiza szczegółowych AE przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje, że stosowanie schematu leczenia z DAR w porównaniu ze schematem PLC prowadziło do zmniejszenia ryzyka: bólu kości w stopniu 3. lub 4. oraz niewydolności serca. Jednocześnie leczenie schematem z DAR wiązało się z wyższym ryzykiem obniżonego apetytu, podwyższonego stężenia AST w stopniu 3. lub 4. oraz nadciśnienia, w tym nadciśnienia o nasileniu w stopniu 3. lub 4.

#### Wyniki porównania pośredniego NMA



#### Wyniki pochodzące z opracowań wtórnych

Wnioskodawca przedstawił również wyniki 19 przeglądów systematycznych/metaanaliz dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa m.in. terapii DAR we wnioskowanym schemacie i wskazaniu. Większość odnalezionych opracowań wskazywała na to, że terapia skojarzona (w szczególności schemat trójlekowy) jest skuteczniejsza niż sama ADT lub DOC + ADT. Jednak żadna z terapii skojarzonych nie okazała się wyraźnie lepsza od innej.

#### **Aktualne wytyczne praktyki klinicznej we wnioskowanym wskazaniu**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć rekomendacji z 2023 roku: konsensus o charakterze globalnym – APCCC 2023, polskie wytyczne – PTOK/PTU 2023 oraz cztery rekomendacje międzynarodowe – ESMO 2023, EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2023, NCCN 2023 (ver. 4) i ASCO 2023.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu mHSPC *de novo* u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii zaleca się stosowanie terapii 3-składnikowej składającej się z DOC + ADT w skojarzeniu z DAR lub ABI (z/bez prednizonu) (PTOK/PTU 2023, ASCO 2023, NCCN 2023, ESMO 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR-ISUP/SIOG 2023). NCCN 2023 dodaje, że schemat DAR + DOC + ADT powinni otrzymywać pacjenci mHSPC high-volume, natomiast ESMO 2023 wskazuje, że ten schemat jest równie skuteczny u chorych z mHSPC z nawrotem po wcześniejszym leczeniu miejscowym. Wytyczne światowe (APCCC 2023) zalecają DOC + ADT w skojarzeniu z ARPI (jak np. DAR) dla pacjentów z mHSPC high-volume oraz z obecnością  $\geq 2$  patogennych zmian, a w przypadku pacjentów z mHSPC low-volume zalecana jest dodatkowo radioterapia.

Wytyczne praktyki klinicznej są zgodne co do zalecania terapii 2-składnikowych, tj. połączenia ADT z ABI lub APA lub ENZ, w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem chemioterapii, głównie u pacjentów z mHSPC low-volume. Monoterapia ADT nie jest zalecana (wyjątek – przeciwwskazania do terapii skojarzonej) a radioterapię wykorzystuje się w ograniczonym zakresie.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie DAR + DOC + ADT w miejsce DOC + ADT, ABI + ADT, ENZ + ADT lub ABI + DOC + ADT

Aktualna wysokość prognozy użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

Należy zwrócić uwagę, że ENZ + ADT nie jest obecnie refundowany i prawdopodobnie nie będzie stanowił refundowanego komparatora dla wnioskowanej interwencji (patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*).

Progowa cena zbytu netto leku Nubeqa, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- vs DOC+ADT
- vs ABI+ADT
- vs ENZ+ADT
- vs ABI+DOC+ADT

Wnioskowana cena zbytu netto leku Nubeqa to

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT ARASENS dowodzących bezpośrednio wyższości wnioskowanego leku nad refundowanym komparatorem, zatem **nie zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa i rzetelna.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in.

W analizie probabilistycznej z perspektywy NFZ prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa spowoduje wydatków NFZ

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Nubeqa wynosi

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wieloetapowo, zatem istnieje niepewność w zakresie tego oszacowania. Analitycy Agencji wykonali obliczenia własne w zakresie wyników analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem prognozy wykonanej na podstawie danych KRN.

Przyjęcie oszacowanej populacji na podstawie prognozy przeprowadzonej przez KRN skutkuje wydatkami inkrementalnymi na poziomie

Udziały rynkowe oparto o wartości na podstawie opinii ekspertów Ankietowanych przez wnioskodawcę, zatem oszacowania obarczone są niepewnością.

## Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (stan na 15.01.2024) odnaleziono 7 publikacji, gdzie większość to rekomendacje pozytywne (4 publikacje: PBAC 2023, HAS 2023, NICE 2023, SMC 2023) a pozostałe dokumenty zawierały wytyczne warunkowo pozytywne (CADTH 2023, ZN 2023, G-BA 2023).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazują na istotną dodatkową korzyść terapii darolutamidem (DAR) w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i terapią deprywacji androgenów (ADT) w populacji dorosłych z mHSPC. Rekomendacje pozytywne warunkowo zwracają uwagę na potrzebę negocjacji cenowych i zasadność obniżenia

kosztów wnioskowanego produktu leczniczego. Ponadto wytyczne kanadyjskie (CADTH 2023) podkreślają, że terapia DAR+DOC+ADT powinna rozpoczynać się u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii i w dobrym stanie ogólnym a w trakcie terapii pacjenci powinni otrzymywać hormon uwalniający gonadotropinę lub przejść obustronną orchidektomię.

#### **Uwagi do programu lekowego**

W zakresie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, istnieje niepewność co do możliwości uogólnienia wyników dostępnych badań na populację pacjentów we wnioskowanym programie. Do badania ARASENS włączano pacjentów z ECOG  $\leq 1$ , natomiast projekt programu dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-2 według ECOG.

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii darolutamidem wskazują, że zasadne jest dodanie do części „Monitorowanie leczenia” – związanej z monitorowaniem bezpieczeństwa – badań: oznaczenie poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz oznaczenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST). Zapisy te są uwzględnione jedynie dla terapii kabazytakselem.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

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

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- ARASENS (Smith 2022)** Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopyltsov E, Park CH, Alekseev B, Montesa-Pino Á, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TLJ, Suzuki H, Utriainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B; ARASENS Trial Investigators. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24;386(12):1132-1142. doi: 10.1056/NEJMoa2119115. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35179323; PMCID: PMC9844551.
- Hussain 2023** Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Shore N, Kopyltsov E, Kalebastiy AR, Bögemann M, Ye D, Cruz F, Suzuki H, Kapur S, Srinivasan S, Verholen F, Kuss I, Joensuu H, Smith MR. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 10;41(20):3595-3607. doi: 10.1200/JCO.23.00041. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36795843.

### Badania włączone do NMA

- ARCHES** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. (2019) ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 37(32):2974–2986.
- CHAARTED** Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Yamada S, Haas GP, i in. (2022) Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 40(15):1616–1622
- Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, i in. (2018) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *JCO* 36(11):1080–1087.
- GETUG-AFU 15** Tripathi A, Chen Y-H, Jarrard DF, Hahn NM, Garcia JA, Dreicer R, Liu G, Hussain MHA, Shevrin DH, Cooney MM, Eisenberger MA, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, i in. (2022) Eight-year survival rates by baseline prognostic groups in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): An analysis from the ECOG-ACRIN 3805 (CHAARTED) trial. *JCO* 40(16\_suppl):5081–5081
- Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, i in. (2013) Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 14(2):149–158.
- LATITUDE** Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero J-M, Culine S, i in. (2016) Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European Urology* 70(2):256–262.
- PEACE-1** Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. (2019) Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20(5):686–700
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Berdah J-F, Hasbini A, i in. (2022) Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* 399(10336):1695–1707.
- STAMPEDE** James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, i in. (2017) Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 377(4):338–351.
- James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, Brawley CD, Chowdhury S, Cross WR, Dearnaley DP, de Bono JS, Diaz-Montana C, Gilbert D, Gillessen S, Gilson C, i in. (2022) Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Intl Journal of Cancer* 151(3):422–434.
- Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, Brawley CD, Calvert J, Chowdhury S, Cook A, Cross W, Dearnaley DP, Douis H, Gilbert D, Gillessen S, i in. (2019) Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of Oncology* 30(12):1992–2003.
- Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillessen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, i in. (2018) Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Annals of Oncology* 29(5):1235–1248.

**Rekomendacje kliniczne i finansowe**

- APCCC 2023** Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, et al. Management of patients with advanced prostate cancer-metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. Eur J Cancer. 2023 May;185:178-215. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(23\)00110-7/fulltext](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(23)00110-7/fulltext) [dostęp: 16.01.2024]
- ASCO 2023** Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. 2023. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. JCOJCO.23.00155. <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.23.00155> [dostęp: 16.01.2024]
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Recommendation (January 2023). Darolutamide (Nubeqa). <https://www.cadth.ca/darolutamide> [dostęp: 15.01.2024]
- EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2023** Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C., et al. 2023. EAU / EANM / ESTRO / ESUR / ISUP / SIOG. Prostate Cancer. EAU Guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer> [dostęp: 16.01.2024]
- ESMO 2023** Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol. 2023 Jun;34(6):557-563. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.015. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36958590. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)00111-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)00111-4/fulltext) [dostęp: 16.01.2024]
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: (...)Darolutamide (new therapeutic indication: prostate cancer, metastatic, hormone-sensitive, combination with docetaxel and androgen deprivation therapy) (English version). [https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9782/2023\\_09\\_21\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-928\\_TrG\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9782/2023_09_21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG_EN.pdf) [dostęp: 15.01.2024]
- HAS 2023** Haute Autorité de Santé, NUBEQA (darolutamide) - Cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm). [https://www.has-sante.fr/cms/p\\_3477070/en/nubeqa-darolutamide-cancer-de-la-prostate-hormonosensible-metastatique-cphsm](https://www.has-sante.fr/cms/p_3477070/en/nubeqa-darolutamide-cancer-de-la-prostate-hormonosensible-metastatique-cphsm) [dostęp: 15.01.2024]
- NCCN 2023 (ver. 4)** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer (Version 4.2023 — September 7, 2023). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) [dostęp: 16.01.2024]
- NICE 2023** NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [TA903] Published: 21 June 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/chapter/1-Recommendations> [dostęp: 15.01.2024]
- PBAC 2023** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Darolutamide: Tablet 300 mg; Nubeqa® – November 2022 – May 2023 PBAC meetings. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/darolutamide-nubeqa-PSD-November-2022> oraz <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-05/may-2023-pbac-web-outcomes.pdf> [dostęp: 15.01.2024]
- PTOK/PTU 2023** Wysocki, P., Chłosta, P., Antoniewicz, A., Chrzan, R., Czech, A. K., Dobruch, J., ... & Żołnierek, J. (2023). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego—stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/92325/75549](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325/75549) [dostęp: 16.01.2024]
- SMC 2023** Scottish Medicines Consortium 2023 (9.10.2023) SMC2604 Darolutamide 300mg film-coated tablets (Nubeqa®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-ft-resub-smc2604/> [dostęp: 15.01.2024]
- ZN 2023** Zorginstituut Nederland 2023. Package advice for lock procedure medicinal product darolutamide (Nubeqa®) for the treatment of metastatic prostate cancer <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/07/28/package-advice-for-lock-procedure-medicinal-product-darolutamide-nubeqa-for-the-treatment-of-metastatic-prostate-cancer> [dostęp: 15.01.2024]

**Pozostałe publikacje**

- AOTMiT ABI** AOTMiT dla ABI we wskazaniach innych niż określone w ChPL raport nr: OT.4221.52.2022
- ARCHES** Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. (2019) ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. JCO 37(32):2974–2986
- BIA Erleada** BIA Erleada do opracowania AWA AOTMiT nr:OT4231.21.2021
- EAU 2022** EAU 2022: State of the Art Lecture: Synchronous vs Metachronous mHSPC: What makes the difference? <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-annual-congress-2022/eau-2022-prostate-cancer/138189-eau-2022-state-of-the-art-lecture-synchronous-vs-metachronous-mhspc-what-makes-the-difference.html> [dostęp: 19.01.2024]
- ENZAMET** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, i in. (2019) Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 381(2):121–131

- Hamid 2023 (ASCO)** Hamid, A. A., Sayegh, N., Tombal, B., Hussain, M., Sweeney, C. J., Graff, J. N., & Agarwal, N. (2023). Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Toward an Era of Adaptive and Personalized Treatment. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 43, e390166. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK\\_390166](https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_390166) [dostęp: 19.01.2024]
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Strona: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 19.01.2024]
- KRN 2016** Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Cancer in Poland in 2016. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory\\_2016.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf) [dostęp: 19.01.2024]
- Leppert 2018** Leppert W., Wordliczek J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem, *Varia Medica* 2018;2(3):262-275.
- Rane 2021 (UK)** Rane, J. K., Chowdhury, A., Kinnaird, W., et al. 2021. Treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Trends in Urology & Men's Health*, 12(6), 7-10. <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/tre.824> [dostęp: 19.01.2024]
- Szczeklik 2020** Szczeklik A, Gajewski P. Interna Szczeklika. Rak gruczołu krokowego. Kraków 2020.
- TITAN** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, i in. (2019) Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(1):13–24

## 15. Załączniki

Tabela 31. Produkty lecznicze i substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu (Obwieszczenie MZ z dnia 11.12.2023)

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
<b>Produkty lecznicze refundowane w ramach programu B.56</b>							
<b>1240.0, Apalutamid</b>							
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 60 mg	120 szt.	05413868117059	11463,00	12380,04	13122,84	13122,84
<b>1274.0, Kabazytaksel</b>							
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4,5 ml	05909991452742	5040,00	5443,20	5769,79	2594,69
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991452728	5600,00	6048,00	6410,88	2882,99
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 6 ml	05909991452735	6720,00	7257,60	7693,06	3459,59
Cabazitaxelum	Eleber, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol. 1,5 ml + 1 fiol. 4,5 ml rozp.	08594739254732	3022,00	3263,76	3459,59	3459,59
<b>1187.0, Daratumumab</b>							
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	27113,80	29282,90	31039,88	31039,88
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	6342,41	6849,80	7260,79	7260,79
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1585,61	1712,46	1815,21	1815,21
<b>1168.0, Enzalutamid</b>							
Enzalutamidum	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	05909991080938	12312,00	13296,96	14094,78	14094,78
Enzalutamidum	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	05909991415242	12312,00	13296,96	14094,78	14094,78
<b>1149.0, Olaparyb</b>							
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33
<b>Substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii</b>							
<b>1121.0, Octan abirateronu</b>							
Abirateroni acetat	Abiral, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901720140555	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05055565780886	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg	120 szt.	09008732014020	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	09008732014037	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991472276	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	03838989746711	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991485764	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Abirateroni acetat	Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991484651	3150,00	3402,00	3606,12	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05907626709872	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05907626709865	3000,00	3240,00	3434,40	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991474102	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Abirateroni acetat	Abiraterone Vipharm, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901812162175	3100,00	3348,00	3548,88	3434,40
Abirateroni acetat	Grumabix, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05900411008624	2900,00	3132,00	3319,92	3319,92
Abirateronum	Abiraterone Zentiva, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991469986	3208,00	3464,64	3672,52	3434,40
<b>1013.0, Docetaxelum</b>							
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	400,00	432,00	457,92	274,75
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	50,00	54,00	57,24	34,34
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	200,00	216,00	228,96	137,38
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	30,00	32,40	34,34	34,34
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	120,00	129,60	137,38	137,38
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	240,00	259,20	274,75	274,75
<b>Substancje czynne refundowane w ramach refundacji aptecznej</b>							
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	1385,45	1496,29	1586,07	1635,54
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp.-strz. rozp.	05909990774852	461,77	498,71	528,64	556,13
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	552,47	596,67	632,47	659,45
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	05909990634057	1045,11	1128,72	1196,45	1234,60
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246	176,00	190,08	201,48	219,11
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	478,90	517,21	548,24	575,22
Leuprorelinum	Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582	459,00	495,72	525,46	552,44
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	436,50	471,42	499,71	525,75

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	138,60	149,69	158,67	175,95
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	140,00	151,20	160,27	177,55
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	420,00	453,60	480,82	506,86
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	193,50	208,98	221,52	238,80
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	608,87	657,58	697,03	723,07
Triptorelinum	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	518,00	559,44	593,01	619,99
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, 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	249,00	268,92	285,06	302,34
Triptorelinum	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	05909990707553	135,65	146,50	155,29	172,40
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	1385,45	1496,29	1586,07	1635,54
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 80 mg	1 fiol. z prosz. i 1 amp.-strz. rozp.	05909990774852	461,77	498,71	528,64	556,13
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	552,47	596,67	632,47	659,45
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napet.)	05909990634057	1045,11	1128,72	1196,45	1234,60
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 3.6 mg	1 implant	05909990836246	176,00	190,08	201,48	219,11
Leuprorelinum	Leuprostin, implant, 5 mg	1 implant	05909990836277	478,90	517,21	548,24	575,22
Leuprorelinum	Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582	459,00	495,72	525,46	552,44
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	436,50	471,42	499,71	525,75
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	138,60	149,69	158,67	175,95
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	140,00	151,20	160,27	177,55
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	420,00	453,60	480,82	506,86
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	193,50	208,98	221,52	238,80
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	608,87	657,58	697,03	723,07
Triptorelinum	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	518,00	559,44	593,01	619,99
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml	05909990486915	249,00	268,92	285,06	302,34

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
	przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	+ 1 strz. + 2 igły					
Triptorelinum	Gonapeptyl Daily, roztwór do wstrzykiwań, 0.1 mg/ml	7 amp.-strz.po 1 ml	05909990707553	135,65	146,50	155,29	172,40