

Analiza Problemu Decyzyjnego

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

[REDACTED]

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 24 listopada 2023 r.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.3 Rozpoznanie	18
2.4 Obraz kliniczny.....	22
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	22
2.6 Epidemiologia	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia	30
2.8 Leczenie raka gruczołu krokowego	35
2.8.1 Wytyczne kliniczne	37
2.8.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	38
2.8.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	41
2.8.1.2.1 <i>European Association of Urology (EAU)</i>	41
2.8.1.2.2 <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	41
2.8.1.2.3 Konsensus ekspertów zgromadzonych na <i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)</i>	42
2.8.1.2.4 <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	44
2.8.1.2.5 American Urological Association, American Society for Radiation Oncology i Society of Urologic Oncology	46
2.8.1.2.6 <i>American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario</i>	47
2.8.1.2.7 <i>French Urology Association Cancer Committee</i>	48
2.8.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	50
2.8.2 Finansowanie leczenia raka gruczołu krokowego.....	60
2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>).....	65
3 Wybór populacji docelowej.....	66
4 Liczebność populacji docelowej	68

4.1	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	68
4.1.1	Pacjenci nieleczeni wcześniej hormonoterapią nowej generacji.....	68
4.1.2	Pacjenci leczeni wcześniej hormonoterapią nowej generacji.....	76
5	Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	84
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	85
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	97
6	Rekomendacji agencji HTA	98
6.1	Rekomendacje AOTMiT	98
6.2	Rekomendacje zagraniczne	98
7	Dobór komparatorów.....	100
8	Wybór punktów końcowych.....	106
9	Zakres analiz.....	109
9.1	Analiza kliniczna.....	109
9.2	Analiza ekonomiczna	111
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	112
10	Załączniki.....	114
10.1	Opis kryteriów PCWG2 i PCWG3	114
10.2	Opis komparatorów.....	121
10.2.1	Opis komparatora – enzalutamid.....	121
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	128
10.2.2	Opis komparatora – octan abirateronu	129
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	136
10.2.3	Opis komparatora – olaparyb	139
10.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	148
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy	149
10.4	Wnioskowany program lekowy	164
10.5	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego	179
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	181
	Spis Tabel.....	182
	Piśmiennictwo	185

Wykaz skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AKTi	Inhibitory AKT
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APCCC	<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>
AR	Receptor Androgenowy
ARPIs	Inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od androgenów (z ang. <i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASTRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCAFU	<i>French Urology Association Cancer Committee</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
DCR	Czas kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control</i>)
DDR	Geny zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA (z ang. <i>DNA Damage Repair</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (z ang. <i>Disease-Free Survival</i>)
DHT	Dihydrotestosteron
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	Skala sprawności ECOG, skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

HRR	Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
ICD-10/11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10/11
ICIs	Inhibitory punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
ICUR	Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	<i>Luteinizing-Hormone-Releasing Hormone</i>
mCRPC	Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic CRPC</i>)
MMR	Mechanizmy naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>Mismatch Repair</i>)
MSI	Niestabilność mirosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (z ang. <i>non-metastatic CRPC</i>)
ORR	Odpowiedź na zastosowywane leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PARPi	Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly[ADP-Ribose] Polymerase Inhibitor</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PC	Rak prostaty (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Wskaźnik liczby lat skorygowanych jego jakością (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

RSS	Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RTH	Radioterapia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUO	<i>Society of Urologic Oncology</i>
TNM	Klasyfikacja nowotworów złośliwych TNM (z ang. T – <i>tumor</i> – guz; N – <i>nodus</i> – węzeł; M – <i>meta-stases</i> – przerzuty)
TSP	Czas do progresji objawów choroby (z ang. <i>Time to Symptom Progression</i>)
TRUS	USG przezodbytnicze (z ang. <i>Transrectal Ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (PC, ICD-10 C61) to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Należy on do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), który wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi.

Mechanizm powstawania oporności na kastrację nie jest do końca poznany. Doniesienia literaturowe sugerują, że w związku ze zwiększonym pobudzeniem receptorów androgenowych podczas stosowania terapii deprywacji androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) dochodzi do rozwoju oporności na hormonoterapię, jednak aktualne dane wskazują na możliwość istnienia osobnego, niezwiązanego

z AR (receptor androgenowy) mechanizmu rozwoju raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, z ang. *castration-resistant prostate cancer*).

Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez *European Association of Urology* (EAU) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) diagnoza przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC, z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) może być postawiona u pacjentów z progresją biochemiczną lub radiologiczną choroby pomimo utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu w osoczu <50 ng/ml i jednoczesnym wykrywalnym w badaniach obrazowych co najmniej 1 przerzucie odległym wg kryteriów RECIST.

Ze zwiększonym ryzykiem zachorowania (i agresywnego przebiegu choroby) PC związane są starszy wiek, występowanie rodzinne i/lub pochodzenie etniczne oraz mutacje. Najważniejsze z nich to mutacje zarodkowe (germinalne) lub somatyczne w genach zaangażowanych w naprawę uszkodzeń DNA (DDR, z ang. *DNA damage repair*) poprzez szlak naprawy rekombinacji homologicznej (HRR, z ang. *homologous recombination repair*). Zmiany te najczęściej identyfikowano w genach *BRCA 1/2*, *ATR*, *CHK1*, *CHK2*, *DSS1*, *RPA1*, *NBS1*, *FANCD2*, *FANCA*, *CDK12*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* i *RAD5*. Dane literaturowe wskazują, że zwłaszcza mutacje genów *BRCA 1/2* związane są z zwiększonym ryzykiem zachorowania na PC – szacuje się, że stwierdzenie mutacji genu *BRCA 2* powoduje 2-6-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania. Ponadto rak gruczołu krokowego u osób z mutacjami genów *BRCA1/2* w linii zarodkowej występuje w młodszym wieku, ma bardziej agresywny przebieg i wiąże się ze znacznie krótszym czasem przeżycia niż

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

u pacjentów bez nosicielstwa. Dodatkowo chory z mutacjami zarodkowymi genów *BRCA1/2* w porównaniu do pacjentów bez nich znacznie częściej ($p < 0,005$) charakteryzują się oceną w skali Gleasona ≥ 8 pkt, diagnozą w bardziej zaawansowanym stadium (T3/T4), zajęciem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów odległych. Wykazano, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z mCRPC i mutacją somatyczną *BRCA2* jest o 13,7 miesięcy krótsza w porównaniu do pacjentów bez mutacji (30,93 vs 54,6 miesięcy)

Rak gruczołu krokowego stanowi około 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Wg danych przedstawionych na portalu KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2020 roku standaryzowany wg populacji Europy współczynnik zachorowalności na powyższe schorzenie wynosił 92,79/100 000, a współczynnik umieralności 46,70/100 000. PC zajmował 1 miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce (19,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych) i 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn w Polsce (10,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych). Szacuje się rozpowszechnienie mCRPC na około 1% do 3% wszystkich przypadków PC, a częstość mutacji genów *BRCA1/2* wśród chorych na mCRPC na około 12%.

Oceniana interwencja

Akeega to połączenie niraparybu – inhibitora (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu) – inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów *HRR*. U chorych na mCRPC zmiana genu *DDR/HRR* (np. genów *BRCA 1/2*) indukuje zależność od polimerazy

poli(adenozynodifosforanu-rybozy) (PARP)-1 w zakresie naprawy DNA, co prowadzi do śmierci komórek nowotworowych, gdy PARP-1 jest hamowany. Ta syntetyczna śmiertelność stanowi uzasadnienie dla stosowania inhibitorów PARP. Zastosowanie inhibitora receptora androgenowego nowej generacji powoduje zahamowanie transkrypcji genów *HRR*, dzięki czemu zwiększa się wrażliwość na inhibitory PARP.

Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (*HRR*) wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów *HRR* należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somatyczne i/lub germinalne). Opcje leczenia dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* przed wprowadzeniem inhibitorów PARP były znacznie ograniczone i obejmowały głównie CHT lub leki hormonalne nowej generacji. Z tego względu prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie u pacjentów z tymi mutacjami z zastosowaniem dostępnych terapii jest niskie, a prognozy bardzo złe – dochodzi do szybszej progresji choroby (w ciągu około 1,5 roku) i wcześniejszych zgonów (przeżycie całkowite < 3 lat) w porównaniu do pacjentów bez mutacji genów *HRR*. Z uwagi na brak możliwości szerokiego dostępu do testowania mutacji *BRCA1/2* wszyscy pacjenci z mCRPC leczeni są według tego samego algorytmu leczenia, obejmującego terapie standardowe, przy czym wiadomo, że leczenie to nie jest skuteczne w tej grupie pacjentów. Wybór właściwej terapii I linii jest szczególnie istotny, gdyż tylko około 40-50% pacjentów otrzyma II linię leczenia. Niezaspokojoną potrzebą wśród pacjentów na mCRPC pozostaje wykrywanie mutacji *BRCA1/2* na możliwie wczesnym etapie choroby i udostępnienie tej grupie chorych je-

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

dynej dedykowanej im terapii oddziaływującej na te mutacje poprzez więcej niż jeden szlak onkogeny. Odpowiedzią na wspomniane niezaspokojone potrzeby medyczne jest zatem udostępnienie choremu niraparybu (inhibitor PARP 1 i 2) w skojarzeniu z octanem abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów) w postaci produktu leczniczego Akeega (tabletki o podwójnym działaniu), celem wykorzystania odrębnych i uzupełniających się mechanizmów działania obu cząsteczek i poprawy przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby.

Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i [lub] somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia (ChPL Akeega 2023).

Wnioskowany program lekowy dedykowany jest choremu na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie. Kwalifikowani do niego będą zgodnie z kryteriami ogólnymi:

- pacjenci dorośli (wiek ≥ 18 lat)
- z histologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego stercza
- w stanie sprawności 0-1 według ECOG
- z adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

- z brakiem przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL
- z nieobecnością schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii
- z nieobecnością innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem oraz
- z brakiem rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego,

oraz zgodnie z kryteriami szczegółowymi:

- w stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów: progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonych w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml LUB z progresją zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych,
- przy braku wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz innymi lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC,
- przy braku wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP,
- z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

(germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Wnioskowane kryteria programu lekowego są spójne z formułą prezentowaną dla innych leków w programie lekowym. Kryteria te zawierają się w kryteriach rejestracyjnych i służą ich uszczegółowieniu.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jasno, że właściwe postępowanie terapeutyczne u chorych na mCRPC zależne jest od leczenia zastosowanego na wcześniejszych etapach choroby, a zwłaszcza na etapie mHSPC oraz od stwierdzonych u chorego zaburzeń genetycznych. Zgodnie z zaleceniami ekspertów obecnie powszechnie na etapie choroby hormonowrażliwej stosowana jest ADT lub jej skojarzenie z CHT (docetakselem) (*EAU 2023, ESMO 2020*) lub z CHT + ARPI (*EAU 2023, NCCN 4.2023*). Na dalszych etapach, po nabyciu oporności na kastrację, u chorych nieotrzymujących uprzednio CHT/docetakselu należy zastosować leczenie antyandrogenami nowej generacji: octanem abirateronu (*NCCN 4.2023, ESMO 2020* – pacjenci bezobjawowi/z łagodnymi objawami, *APPC 2023, CCAFU 2022*) lub enzalutamidem (*NCCN 4.2023, ESMO 2020* – pacjenci bezobjawowi/z łagodnymi objawami, *APPC 2023, CCAFU 2022*).

Octan abirateronu jest dostępny dla pacjentów polskich w ramach katalogu chemioterapii m.in. w leczeniu bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (załącznik C.87.a do

Obwieszczenia), przy czym octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). Podobnie, dostępny w ramach programu lekowego enzalutamid refundowany jest dla pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) i pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. Ponadto ogólne zapisy refundacyjne programu lekowego wskazują, że istnieje tylko jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami. Zapisy refundacyjne dla octanu abirateronu i dla enzalutamidu wskazują, że niemożliwe jest zastosowanie sekwencyjne nowoczesnej hormonoterapii, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (*ESMO 2020, APCC 2023*). **Octan abirateronu** oraz **enzalutamid** są więc finansowane dla chorych na mCRPC, którzy nie otrzymywali jeszcze leczenia antyandrogenami nowej generacji lub CHT z docetakselem/taksanami, co jest zgodne z zakresem wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Akeega, co uprawnia do przyjęcia ich jako komparatory dla skojarzenia niraparyb + octan **abirateronu dla pacjentów nieleczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią (zarówno na etapie mCRPC, jak również we wcześniejszych stadiach)**.

Wytyczne kliniczne dopuszczają również możliwość zastosowania docetakselu u chorych nieotrzymujących uprzednio CHT/docetakselu, jednak jedynie pod warunkiem możliwości zastosowania u pacjentów CHT (*NCCN 4.2023, EAU 2023, ESMO 2020, CCAFU 2022*). Należy jednak podkreślić, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Akeega (*ChPL Akeega 2023*) populację docelową stanowią pacjenci, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

a więc docetaksel (i tym samym kabazytaksel) nie stanowi właściwego komparatora dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu.

Rozpatrując populację wnioskowaną dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu należy też rozważyć pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC, ale otrzymujących substancje te na wcześniejszych etapach choroby – apalutamid na etapie mHSPC oraz apalutamid, darolutamid, enzalutamid na etapie nmCRPC (rozważania te nie dotyczą pacjentów otrzymujących octan abirateronu na jakimkolwiek etapie, którzy zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego nie otrzymają NIR, z wyjątkiem osób, które rozpoczęły leczenie mCRPC tym lekiem przez maksymalnie 4 miesiące i u których po potwierdzeniu mutacji *BRCA* istnieniej możliwość dołączenia NIR). Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na mCRPC leczonych wcześniej ARPI (EAU 2023: abirateronem lub enzalutamidem) należy zaproponować olaparyb (CCAFU 2022).

Produkt leczniczy Lynparza zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby oraz w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (ChPL Lynparza 2023). Olaparyb w warunkach polskich refundowany jest dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, przy czym dopuszczalne jest

wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii. Oznacza to, że wcześniejsze leczenie CHT lub kabazytakselom nie jest warunkiem obligatoryjnym do zastosowania olaparybu. **Olaparyb w monoterapii** stanowi więc komparator dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu **w populacji pacjentów otrzymujących na wcześniejszych etapach leczenia hormonoterapię nowej generacji** (na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]).

Dodatkowo, celem oceny porównawczej należy uwzględnić możliwość zastosowania w ramieniach kontrolnych **placebo (PBO)** celem zaślepienia ocenianej interwencji oraz PBO (lub PBO z prednizonem/prednizolonem, PBO+P) jako komparator celem stworzenia sieci porównania pośredniego.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016),

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorośli (wiek ≥ 18 lat)
 - histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza
 - stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC)
 - stan sprawności 0-1 według ECOG
 - zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie
 - obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (**NIR + AAP**) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (**AAP**) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo

- enzalutamid w monoterapii (**ENZ**) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo
- olaparyb w monoterapii (**OLA**) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo
- placebo (**PBO**) lub PBO + prednizon lub prednizolon (**PBO+P**) – celem stworzenia sieci zależności w NMA
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia leczenia cytostatykami, czas do progresji PSA (TPSA), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia, bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
 - Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Akeega w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Akeega w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym

zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Akeega jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Akeega w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka gruczołu krokowego.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Akeega. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia raka gruczołu krokowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia

finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**



1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61)

Rak gruczołu krokowego to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzony kodem C61 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 z 2018 roku rak gruczołu krokowego jest oznaczony kodem 2C82 (*ICD-11 2023*).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Rak gruczołu krokowego (PC, z ang. *prostate cancer*) należy do nowotworów zależnych hormonalnie, a do jego rozwoju przyczynia się aktywny metabolit testosteronu – dihydrotestosteron (DHT), który wiąże się ze swoistymi receptorami androgenowymi (*Stelmach 2013*). Mechanizm powstawania oporności na kastrację nie jest do końca poznany. Doniesienia literaturowe sugerują, że w związku ze zwiększonym pobudzeniem receptorów androgenowych podczas stosowania terapii deprywacji androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) dochodzi do rozwoju oporności na hormonoterapię, jednak aktualne dane wskazują na możliwość istnienia osobnego, niezwiązanego z AR (receptor androgenowy) mechanizmu rozwoju CRPC. Obecnie uważa się, że oporność na hormonoterapię w raku gruczołu krokowego może wynikać z alternatywnych źródeł androgenów (produkcja wewnątrz guza lub nadnerczowa), amplifikacji genu AR, nadekspresji białka tworzącego AR i mutacji AR odpowiadającej za zmianę funkcji AR, aktywacji AR w mechanizmie niezależnym od ligandu (np. poprzez EGF, IL-6), nadekspresji

regulatorów AR, aktywacji receptora dla glikokortykosteroidów oraz zaburzeń układu neuroendokrynego i immunologicznego (*De Nunzio 2018*).

Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Wydaje się, że wśród **czynników ryzyka** istotną rolę odgrywa **wiek** (*Krzemieniecki 2022*). Ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego jest około 6-krotnie wyższe wśród pacjentów w wieku 75-79 lat niż u mężczyzn w wieku 55-59 lat (*Huynh-Le 2020*).

Również **występowanie rodzinne oraz pochodzenie etniczne** pacjentów wskazuje na istnienie predyspozycji genetycznych do zachorowania na raka gruczołu krokowego (*Krzemieniecki 2022, EAU 2023*). Dane literaturowe sugerują związek pomiędzy częstością występowania raka gruczołu krokowego, a dodatnim wywiadem rodzinnym. Sugeruje się, że wystąpienie raka gruczołu krokowego u krewnych I stopnia przed 60 rokiem życia 2,1-2,5 krotnie zwiększa ryzyko rozwoju tego nowotworu. Z kolei osoby pochodzenia afrykańskiego mają o 60% wyższą częstość występowania PC i 36-39% wzrost śmiertelności z powodu PC w porównaniu z osobami rasy białej (*NCCN 2023*).

W badaniach zidentyfikowano ponad 100 *loci*, które powiązano ze zwiększonym ryzykiem zachorowania (i agresywnego przebiegu choroby). Najważniejsze z nich to **mutacje zarodkowe (germinalne) lub somatyczne w genach zaangażowanych w naprawę uszkodzeń DNA (DDR, z ang. DNA damage repair) poprzez szlak naprawy rekombinacji homologicznej (HRR, z ang. homologous recombination repair)** (*Scott 2021*). Zmiany te najczęściej identyfikowano w genach *BRCA 1/2, ATR, CHK1, CHK2, DSS1, RPA1, NBS1, FANCD2, FANCA, CDK12, PALB2, BRIP1, RAD51B, RAD51C, RAD51D* i *RAD5* (*EAU 2023, Scott 2021*).

2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego polega na przeprowadzeniu:

- **badania laboratoryjnych** – stwierdzenie zwiększonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) we krwi oraz zwiększony odsetek wolnego PSA (*Krzemieniecki 2022*);
- **USG przezodbytniczego (TRUS, z ang. transrectal ultrasonography)** – badanie umożliwiające uwidocznienie granicy i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego; charakterystyczne dla raka są ogniska hipoechogeniczne w strefie obwodowej (*Krzemieniecki 2022, PTOK/PTU 2023*); uważa się jednak, że TRUS nie jest wiarygodną metodą wykrywania PC z uwagi na niewystarczającą czułość i niską specyficzność (*PTOK/PTU 2023*);

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- badania mikroskopowego – najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (95%), oprócz tego występują przypadki raka z nabłonka przejściowego części sterczowej cewki moczowej oraz nowotwory neuroendokrynne; obraz mikroskopowy zazwyczaj jest niejednorodny i zawiera obszary różniące się wyglądem komórek i architekturą tkanki. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne wycinków pochodzących z biopsji gruboigłowej wykonanej pod kontrolą TRUS (Krzemieniecki 2022).

W celu **oceny zaawansowania** raka gruczołu krokowego przeprowadza się badanie *per rectum* (palcem przez odbytnicę), TRUS oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy (Krzemieniecki 2022). W ostatnich latach nastąpił ogromny wzrost znaczenia badania rezonansu magnetycznego (MR, z ang. *magnetic resonance imaging*), w diagnostyce PC (PTOK/PTU 2023). Celem wykluczenia przerzutów odległych należy poszerzyć diagnostykę o RTG klatki piersiowej (Krzemieniecki 2022) oraz scyntyografię kości wykorzystaniem z dwufosfonianu technetu ^{99m}Tc (PTOK/PTU 2023). W celu oceny klinicznego zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego stosuje się klasyfikację TNM, która została przedstawiona w tabeli poniżej (Krzemieniecki 2022).

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (Krzemieniecki 2022).

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	TX	nie można ocenić guza pierwotnego
	T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
	T1	guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> , niewidoczny w badaniach obrazowych)
T	T1a	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący $\leq 5\%$ usuniętej tkanki stercza
	T1b	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący $> 5\%$ usuniętej tkanki stercza
	T1c	guz (niewyczuwalny) rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA)
	T2	guz wyczuwalny i ograniczony do gruczołu krokowego ¹
	T2a	guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
	T2b	guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
	T2c	guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
	T3	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego ²
	T3a	guz przekracza torebkę gruczoły krokowego (po jednej lub obu stronach)
	T3b	guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	T4	guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy)
N	NX	nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
	N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym)
	N1	stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
	M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M ³	M1	stwierdza się przerzuty odległe
	M1a	w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b	w kościach
	M1c	przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

¹ w przypadku, gdy utkanie nowotworu w biopsji gruboigłowej stwierdzono w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz guz nie jest wyczuwalny podczas badania *per rectum* nie jest widoczny w badaniach obrazowych, należy stwierdzić obecność cechy T1c;

² naciek wierzchołka gruczołu krokowego lub w obrębie torebki gruczołu krokowego (ale bez przzerwania jej ciągłości) klasyfikuje się jako cechę T2 (a nie T3);

³ jeśli stwierdza się przerzuty ≥ 1 miejscu – należy stosować najwyższą kategorię w obrębie cechy M (tj. pM1c).

Celem wykluczenia przerzutów odległych należy poszerzyć diagnostykę o RTG klatki piersiowej oraz scyntyografię kości.

W niniejszym raporcie populację docelową stanowią chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację i mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi). Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez *European Association of Urology* (EAU) i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) diagnoza przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC, z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) może być postawiona u pacjentów z progresją biochemiczną lub radiologiczną choroby pomimo utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu w osoczu <50 ng/ml i jednoczesnym wykrywalnym w badaniach obrazowych co najmniej 1 przerzucie odległym wg kryteriów RECIST (EAU 2023, NCCN 4.2023). W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych terminów stosowanych w kontekście rozpoznawania pacjentów z CRPC.

Tabela 2. Definicje terminów stosowanych w kontekście pacjentów z rozpoznaniem CRPC.

Termin	Definicja
Kastracyjny poziom testosteronu	Stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,7$ nmol/l) (MZ 30/08/2023, PCWG3 2016 ¹)
Progresja biochemiczna	Podwyższone stężenie PSA w 3 kolejnych pomiarach (w odstępach tygodniowych), przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości nadir (wartość wyjściowa), przy nominalnej wartości PSA > 2 ng/ml (EAU 2023, MZ 30/08/2023)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Progresja radiologiczna	Pojawienie się ≥ 2 nowych zmian w scyntygrafii kośćca lub progresja zmian w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST (stwierdzenie progresji objawowej nie jest podstawą do rozpoznania) (EAU 2023)
Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, z ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i>)	Termin odnosi się do pacjentów z progresją biochemiczną lub radiologiczną choroby pomimo leczenia ADT i utrzymywania kastracyjnych stężeń testosteronu w osoczu <50 ng/ml (1,7 nmol/L) (EAU 2023, NCCN 4.2023).

1 szczegółowy opis kryteriów PCWG3 i obowiązujących wcześniej kryteriów PCWG2 zamieszczono w załączniku.

W trakcie rozpoznania zaleca się również przeprowadzenie **diagnostyki molekularnej pozwalającą wykryć mutacje linii zarodkowej i/lub linii somatycznej**. Diagnostyka ta prowadzona jest najczęściej wśród mężczyzn z dodatnim wywiadem rodzinnym zachorowania na PC lub obecności mutacji zarodkowych lub w u których członków rodziny PC zdiagnozowano w młodym wieku lub u chorych z przerzutowym PC. Najczęściej zaleca się ocenę mutacji w genach *BRCA 1/2* (EAU 2023, NCCN 2023, ESMO 2020), innych genów DDR/HRR (EAU 2023, ESMO 2020) oraz ocenę MMR lub MSI (ESMO 2020). Polskie wytyczne wskazują, że zaleca się wykonanie w tkance nowotworowej badań mających na celu wykrycie mutacji w genach HRR oraz rozważenie przeprowadzenia oceny MSI lub zaburzeń naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, z ang. *deficient mismatch repair*) (PTOK/PTU 2023). Podsumowanie wytycznych dotyczących tego zagadnienia zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 3. Zalecenia dotyczące diagnostyki molekularnej pozwalającej wykryć mutacje linii zarodkowej i/lub linii somatycznej (EAU 2023, ESMO 2020, NCCN 2023).

NCCN 2023	EAU 2023	ESMO 2020
Populacja, w której zaleca się przeprowadzenie badań		
<ul style="list-style-type: none"> • Badania linii zarodkowych należy przeprowadzić u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zachorowania na PC oraz z dodatnim wywiadem osobowym lub rodzinnym w kierunku obecności mutacji linii zarodkowej wysokiego ryzyka [2A] 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie linii somatycznej należy rozważyć u pacjentów z przerzutowym PC [siła zalecenia: słaba] • Badanie linii zarodkowej należy rozważyć u pacjentów z przerzutowym PC z grup wysokiego ryzyka, u których członka rodziny zdiagnozowano PC przed 60 r.ż. [siła zalecenia: słaba] • Badanie linii zarodkowej należy rozważyć u mężczyzn, u których wielu członków zdiagnozowano PC przed 60 r.ż. lub których członek rodziny zmarł z powodu PC [siła zalecenia: słaba] • Badanie linii zarodkowej należy rozważyć u mężczyzn z dodatnim wywiadem rodzinnym mutacji linii zarodkowej wysokiego ryzyka [siła zalecenia: słaba] 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie linii zarodkowej w kierunku <i>BRCA2</i> i innych genów DDR związanych z zespołami predyspozycji do raka jest zalecane u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku raka i należy je rozważyć u wszystkich pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami [III, B] • U pacjentów z mCRPC należy rozważyć badanie guza w kierunku defektów genów HRR i mechanizmów naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (MMR) lub niestabilności mirosatelitarnej (MSI) [II, B] • Pacjenci z patogennymi mutacjami w genach ryzyka raka, zidentyfikowanymi za pomocą badań guza, powinni zostać skierowani na badanie linii zarodkowej i poradnictwo genetyczne [IV, A]

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

NCCN 2023	EAU 2023	ESMO 2020
Zmiany, jakie należy poddać ocenie		
<i>BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, PALB2, HOXB13, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EP-CAM oraz TP53</i>	<i>BRCA1 i BRCA2</i>	<i>BRCA2 i inne geny DDR; defekty genów HRR, MMR lub MSI</i>

DDR – geny zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA (z ang. *DNA damage repair*);

HRR – szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. *homologous recombination repair*);

mCRPC – przerzutowy, oporny na kastrację raka gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*);

MMR – mechanizmy naprawy błędnie sparowanych nukleotydów DNA (z ang. *mismatch repair*);

MSI – niestabilność mirosatelitarna (z ang. *microsatellite instability*);

PC – rak gruczołu krokowego (z ang. *prostate cancer*).

Zgodnie z zaleceniami wszystkim pacjentom z przerzutami należy zaproponować badanie genomu pod kątem wykrycia zmian somatycznych naprawy homologicznej i defektów MMR, najlepiej na tkance raka z przerzutami, ale można również wykonać badanie na guzie pierwotnym. Badanie linii zarodkowej w kierunku *BRCA1/2*, *ATM* i *MMR* jest zalecane u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka, a zwłaszcza z przerzutami, jeśli istnieją wskazania kliniczne (*EAU 2023*). Należy przy tym zauważyć, że niewykonanie testu pod kątem mutacji *BRCA* powoduje, że wszyscy chorzy otrzymują takie same standardowe leczenie, które zastosowane u pacjentów z mutacjami *BRCA* nie przynosi oczekiwanych rezultatów.

2.4 Obraz kliniczny

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn na świecie. Ponad 95% przypadków raka gruczołu krokowego stanowią gruczolakoraki. Cechą charakterystyczną powyższego nowotworu jest jego zdolność do szerzenia się na sąsiadujące struktury jak np. pęcherzyki nasienne, szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego i ujścia moczowodowe. W następnej kolejności dochodzi do zajęcia okolicznych węzłów chłonnych: zaszłonowych, a następnie tych znajdujących się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty odległe najczęściej lokalizują się w płucach, mózgu lub wątrobie. Przerzuty kostne mają zazwyczaj charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny (*Krzemieniecki 2022*).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Po ustaleniu zaawansowania klinicznego należy przeprowadzić ocenę **wskaźników rokowniczych**. Wśród nich wskazuje się szczególnie na wynik oceny PSA – oszacowano, że mężczyźni z wyjściowym PSA < 1

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ng/ml w wieku 40 lat i <2 ng/ml w wieku 60 lat są mniej narażeni na przerzuty PC lub zgon z powodu PC kilkadziesiąt lat później (EAU 2023).

Istotne jest również przeprowadzenie oceny rokowania w oparciu o zaawansowanie nowotworu oraz ocenę struktury guza. **Skala Gleasona** opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Wynik oceny powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania dwóch najczęściej występujących grup komórek – każdej grupie komórek przypisuje się od 1 (najmniejszy stopień złośliwości histologicznej) do 5 punktów (najwyższy stopień złośliwości histologicznej). Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10. Najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów (Eble 2004). Ocenę wg skali Gleasona w chwili obecnej zapisuje się jako pełne wyrażenie matematyczne (np. 2 + 5 = 7), a nie jedynie jako sumę, co daje pełniejszy obraz choroby (Eble 2004). W ostatnich latach stosowany jest nowy, ujednoczony podział na grupy, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP) w którym z uwagi na fakt, że stopnie 2-5 są rzadko oznaczane nie wyróżnia się ich oddzielnie (Humphrey 2016).

Tabela 4. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016, EAU 2023).

Suma Gleasona	Stopień ISUP
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	4
9-10 (4+5; 5+4; 5+5)	5

Możliwe jest wyróżnienie poszczególnych grup pacjentów w zależności od ryzyka:

- **duże ryzyko** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA > 20 ng/ml lub ocena w skali Gleasona > 7 pkt (stopień ISUP 4/5) lub zaawansowanie kliniczne T2c; u pacjentów z chorobą lokalnie zaawansowaną: jakiegokolwiek PSA, jakiegokolwiek ocena w skali Gleasona (ISUP), zaawansowanie kliniczne T3-4 lub N+;
- **pośrednie ryzyko** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA 10-20 ng/ml lub ocena w skali Gleasona 7 pkt (stopień ISUP 2/3) lub zaawansowanie kliniczne T2b;
- **małe ryzyko** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA < 10 ng/ml oraz ocena w skali Gleasona < 7 pkt (stopień ISUP 1) oraz zaawansowanie kliniczne T1 lub T2a (EAU 2023).

W ocenie czynników ryzyka agresywnego przebiegu choroby należy również uwzględnić wyniki oceny przeprowadzonej w ramach diagnostyki molekularnej.

Wykazano, że pacjenci z PC ze zmianami germinalnymi i/lub somatycznymi w genach HRR doświadczają bardziej agresywnego przebiegu choroby z wyższym ryzykiem przerzutów i przedwczesnego zgonu (*Castro 2019, Criscuolo 2019*). Dane literaturowe wskazują, że zwłaszcza mutacje genów *BRCA 1/2* związane są z zwiększonym ryzykiem zachorowania na PC – szacuje się, że stwierdzenie mutacji genu *BRCA 2* powoduje 2-6-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania, podczas związek występowania mutacji *BRCA1* ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na PC jest mniej spójne (*NCCN 4.2023*). Ponadto rak gruczołu krokowego u osób z mutacjami genów *BRCA1/2* w linii zarodkowej wydaje się występować w młodszym wieku, mieć bardziej agresywny przebieg i wiązać się ze znacznie krótszym czasem przeżycia niż u pacjentów bez nosicielstwa (*Castro 2019, Kwon 2021, NCCN 4.2023*). Dodatkowo chorzy z mutacjami zarodkowymi genów *BRCA1/2* w porównaniu do pacjentów bez nich znamienne częściej ($p < 0,005$) charakteryzują się oceną w skali Gleasona ≥ 8 pkt, diagnozą w bardziej zaawansowanym stadium (T3/T4), zajęciem węzłów chłonnych i obecnością przerzutów odległych (*Castro 2013*). W badaniu *IMPACT* wykazano, że nosiciele mutacji w genie *BRCA2* w porównaniu z mężczyznami bez mutacji chorują istotnie statystycznie częściej (współczynnik zapadalności 19,4 vs. 12,0:1 000 osobo-lat, $p=0,03$) i są diagnozowani w młodszym wieku (61 vs. 64 lata, $p=0,04$) (*NCCN 2023*).

Przeżycie pacjentów zależy przede wszystkim od zaawansowania choroby i zastosowanego leczenia. Po terapii radykalnej 70-85% przeżywa 5 lat, a odsetek 10-letnich przeżyć wynosi około 50-75% (*Krzemieński 2022*). Szacuje się, że w przypadku nowozdiagnozowanych pacjentów z przerzutowym PC czas przeżycia po ADT wynosi około 42 miesięcy. Wśród najważniejszych czynników wpływających na przeżycie pacjentów wskazuje się liczbę i lokalizację zmian przerzutów kostnych, obecność choroby trzewnej, stopień ISUP, stan sprawności pacjenta, wyjściowy poziom PSA i fosfatazy alkalicznej (*EAU 2023*).

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego jest najbardziej zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego, co wiąże się z najgorszymi prognozami dla chorych. Na podstawie danych z badań klinicznych wiadomym jest, że mediana przeżycia chorych na mCRPC leczonych w ramach pierwszej linii leczenia wynosi poniżej 3 lat, a pacjenci doświadczają progresji choroby w ciągu 1,5 roku (*Beer 2017, Berthold 2008, Petrylak 2004, Ryan 2015*). W badaniu *Armstrong 2020* wykazano, że mediana przeżycia całkowitego pacjentów z mCRPC nieotrzymujących wcześniej chemioterapii wyniosła 31 mies. (95% CI: 29; 34) oraz 36 mies. (95% CI: 34; 38) wśród pacjentów, którzy otrzymywali w kolejnej linii enzalutamid. Wskaźniki przeżyć 2-, 3- i 5-letnich wynosiły odpowiednio 62%, 44% i 21% wśród chorych na mCRPC

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

nieotrzymujących wcześniej chemioterapii oraz 71%, 49% i 26% wśród pacjentów, którzy w kolejnej linii byli leczeni enzalutamidem (*Armstrong 2020*). Należy podkreślić, że mediana przeżycia pacjentów z mCRCP spada z każdą kolejną linią leczenia, co wskazuje na istotne znaczenie rozpoczynania leczenia od najbardziej efektywnych terapii (*Shore 2021*). Stwierdzenie mutacji *BRCA1/2* jest czynnikiem istotnym przy wyborze właściwej terapii – u pacjentów z powyższymi mutacjami odnotowuje się lepsze wyniki leczenia inhibitorami receptora androgenowego niż taksanami (*Castro 2019, Kwon 2021*), jednak wciąż rokowania pacjentów będących nosicielami tych mutacji są zatrważające. Przykładowo dla pacjentów z mCRCP i mutacją somatyczną *BRCA2* wykazano, że mediana przeżycia całkowitego jest o 13,7 miesięcy krótsza w porównaniu do pacjentów bez mutacji (30,93 vs 54,6 miesięcy) (*Kohli 2020*).

2.6 Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla leku Akeega. Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej spotykanych raków u mężczyzn, szczególnie wśród pacjentów w wieku podeszłym (ponad 80% chorych jest diagnozowanych po 65 r.ż.) (*Krzemieniecki 2022*).

Świat

Szacuje się, że na świecie jest około 1,4 miliona mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (dane z 2020 roku), co stanowi około 14,1% wszystkich nowotworów u mężczyzn na świecie (*Sung 2021*). Częstość występowania raka gruczołu krokowego na świecie różni się w zależności od regionu, a wskaźniki zapadalności osiągają najwyższe wartości w krajach rozwijających się. Największe standaryzowane wskaźniki odnotowano w Europie Północnej – 83,4:100 000, a najniższe na terenie południowej i wschodniej Azji – około 6,3:100 000 (*GLOBOCAN 2020*). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Tabela 5. Wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2020).

Region	Europa Północna	Australia/ Nowa Zelandia	Europa Zachodnia	Karaiby	Północna Ameryka	Południowa Afryka	Południowa Ameryka	Europa Środkowa i Wschodnia	Azja (Centralna i Wschodnia)
wskaźnik zapadalności (na 100 000)	83,4	75,8	77,6	75,8	73,0	65,9	62,5	46,4	6,3

Również śmiertelność z powodu tego rozpoznania jest zróżnicowana geograficznie – najwyższa na Karaibach (27,9:100 000), a najniższa w Azji (5,4:100 000) (GLOBOCAN 2020). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane dotyczące umieralności z powodu raka gruczołu krokowego.

Tabela 6. Wskaźniki umieralności na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2020).

Region	Karaiby	Południowa Afryka	Europa Środkowa i Wschodnia	Południowa Ameryka	Europa Północna	Australia/ Nowa Zelandia	Europa Zachodnia	Północna Ameryka	Azja (Centralna i Wschodnia)
wskaźnik zapadalności (na 100 000)	27,9	22,0	13,7	13,6	13,0	10,3	9,8	8,3	5,4

Polska

Rak gruczołu krokowego stanowi około 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce (Krzemieniecki 2022). Należy podkreślić, że zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Tomasza Szydełko, Konsultanta krajowego w dziedzinie urologii „jedynym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów. Nawet jednak w tym rejestrze nie ma danych określających stopień zaawansowania nowotworów” (AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022).

Wg danych przedstawionych na portalu KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2020 roku standaryzowany wg populacji Europy współczynnik zachorowalności na powyższe schorzenie wynosił 92,79/100 000, a współczynnik umieralności 46,70/100 000. PC zajmował 1 miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce (19,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych) i 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn w Polsce (10,6% przypadków wszystkich nowotworów złośliwych) (KRN 2023, Wojciechowska 2022). Nowotwór ten od 2016 r. pozostaje najczęstszym nowotworem diagnozowanym u mężczyzn w Polsce i charakteryzuje się najwyższą dynamiką wzrostu zachorowalności (Wojciechowska 2022). Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na PC w Polsce w latach 2015-2020 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Tabela 7. Dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów spowodowanych rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 C61 sprawozdane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2023).

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
zachorowalność						
liczba przypadków	15 050	16 690	17 044	17 277	18 322	14 404
współczynnik surowy	80,88	89,77	91,69	92,97	98,67	77,64
współczynnik standaryzowany wg wieku ASW	46,42	50,46	50,01	49,32	50,81	39,14
współczynnik standaryzowany wg wieku ASE	111,81	120,94	120,34	118,19	122,41	92,79
umieralność						
liczba zgonów	4 876	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748
współczynnik surowy	26,20	28,08	28,86	29,99	30,25	30,98
współczynnik standaryzowany wg wieku ASW	13,39	13,82	13,81	14,00	13,76	13,62
współczynnik standaryzowany wg wieku ASE	45,35	46,96	46,84	47,41	46,39	46,70

ASE – standardowa populacja Europy (z ang. *European Standard Population 2013*); ASW – standardowa populacja świata (z ang. *Age Standardized World*).

Kolejnym źródłem danych dotyczących zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce jest prognoza wykonana na podstawie rzeczywistych danych NFZ przedstawionych w ramach projektu Mapy Potrzeb Zdrowotnych opublikowanych w 2018 r. (*MPZ 2018*). Raportowana w nich rejestrowana zapadalność na PC dotyczy roku 2016. Dane te odnoszą się do liczby unikalnych pacjentów, którzy w 2016 roku po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rozpoznaniem ICD-10: C.61. Zapadalność obliczono na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017. Pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. W przypadku rozpoznania C.61 każde pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie traktowano jako zachorowanie. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu gruczołu krokowego w roku 2016 wyniosła 23 450 przypadków w Polsce. Ponadto w opracowaniu *MPZ 2018* przeprowadzono analizę porównawczą danych zamieszczonych w Mapach Potrzeb Zdrowotnych jak i w rejestrze KRN. Wyniki z niej, że w 2016 roku liczba pacjentów, którzy zostali odnotowani zarówno w *MPZ 2018* jak i w rejestrze KRN wynosi 12,7 tys. W pozostałych przypadkach 3,2 tys. chorych pojawiło się wyłącznie w rejestrze KRN, natomiast 10,7 tys. osób wyłącznie w systemie NFZ. Zgodnie z powyższym można stwierdzić, że dane KRN prowadzą do niedoszacowania rzeczywistej zachorowalności na PC, co wynika z braku raportowania o wszystkich zachorowaniach do rejestru. Z kolei dane NFZ opierają się na danych płatnika, przez co pojawienie się pacjenta w systemie nie jest jednoznaczne z zachorowaniem na PC.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Innym źródłem danych o zachorowaniach na PC są informacje dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 C61 i zamieszczone na portalu Otwarte Dane (*Otwarte Dane 2021*) oraz dane sprawozdawane przez NFZ dotyczące liczby mężczyzn z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10 C61 (uwzględniono dane na podstawie unikalnych numerów PESEL, osobistych nr identyfikacyjnych osób uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej, serii i nr paszportów oraz uwzględniono osoby, które nie posiadają zdefiniowanych nr identyfikacyjnych) opublikowane w *AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022*. Dane te wskazują, że w 2021 r. leczeniem z powodu PC objętych było od 140 981 do 150 374 osób.

Tabela 8. Dane dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 C61 (*Otwarte Dane 2021, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022*).

Źródło	Kod ICD-10: C61	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<i>Zdrowe Dane 2021</i>	rozpoznania główne	101 044	109 317	118 393	126 532	135 618	135 388	140 981
<i>AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022</i>	rozpoznania główne i współistniejące	-	-	-	132 523	142 659	143 709	150 374

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

Świat

Szacuje się rozpowszechnienie mCRPC na około 1% do 3% wszystkich przypadków PC (*Shore 2021a*), przy czym oczekuje się tendencji wzrostowych zachorowalności na ten nowotwór (*Wallace 2021*). Przykładowo dla Francji oszacowano rozpowszechnienie i zachorowalność na mCRPC na odpowiednio 62:100 000 i 21:100 000 mężczyzn (*Thurin 2020*).

Polska

Na portalu statystycznym Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) oraz w *AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022* i w Uchwale Rady NFZ Nr 8/2023/IV przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z PC leczonych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii. Należy podkreślić, iż do marca 2022 r. w ramach PL B.56 dostępne były takie technologie lekowe jak: octan abirateronu, enzalutamid i Ra-233 jedynie dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, natomiast od marca 2022 r. do programu włączono terapię dla pacjentów bez przerzutów tj. apalutamid, darolutamid i enzalutamid, a od marca 2023 r. kabazytakselem oraz olaparybem dla chorych na mCRPC. W 2021 r.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

w ramach PL B.56 leczonych było 4 298 pacjentów z mCRPC (2 976 enzalutamidem, 1 084 octanem abirateronu, 238 Ra-223). Dane te zaprezentowano poniżej.

Tabela 9. Liczba mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zrefundowano substancje czynne w ramach programu B.56 oraz docetaksel w ramach chemioterapii (z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C6) (JGP 2023, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022, NFZ 2023).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
enzalutamid	44	552	1 258	2 339	2 976	3 719
octan abirateronu	1 352	1 499	1 423	1 170	1 084	989
Ra-223	1	130	227	242	238	236
apalutamid	-	-	-	-	-	117
darolutamid	-	-	-	-	-	74
docetaksel	-	2 725	2 905	2 440	2 809	-

Udział mutacji zarodkowych (germinalnych) lub somatycznych w DDR/HRR

Szacuje się, że do 27% pacjentów z mCRPC ma somatyczną i/lub germinalną mutację genu HRR (*Antonarakis 2020, Teyssonneau 2021*). Zmiany somatyczne stanowią znaczną część DDR, występując w około 23% przypadków mCRPC, podczas gdy częstość występowania zmian linii zarodkowej w genach naprawy DNA w przerzutowym raku gruczołu krokowego szacuje się na 12% do 16% (*Teyssonneau 2021*). Biorąc pod uwagę, zarówno zmiany somatyczne, jak i germinalne najczęściej identyfikowane zmiany genu HRR w mCRPC dotyczą genów *BRCA2* (12-18%), *CHEK2* (2-5%) i *ATM* (3-6%) i *BRCA1* (<2%) (*Teyssonneau 2021, Shore 2021a*).

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Piotra Potemskiego, przedstawioną w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) opracowanej przez AOTMiT w trakcie oceny leku Lynparza we wskazaniu zbliżonym do będącego przedmiotem niniejszej analizy częstość mutacji genów *BRCA1/2* wśród chorych na mCRPC wynosi około 12% (*AWA Lynparza 2022*). Szacunki te potwierdzają wyliczenia własne na podstawie danych literaturowych, zamieszczone w tabeli poniżej.

Tabela 10. Udział chorych na mCRPC z obecnością mutacji genu *BRCA1/2*.

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz wpływ na jakość życia

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka gruczołu krokowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Ponadto brak jest polskich danych ściśle dotyczących pacjentów z mCRPC z potwierdzonymi zmianami w DRD/HRR – z tego względu konieczne jest przyjęcie pewnych uogólnień, na podstawie doświadczeń pacjentów z innych państw.

Koszty bezpośrednie

Koszt leczenia choroby zaawansowanej jaką jest mCRPC jest znacznie wyższy niż koszt terapii raka na wcześniejszych etapach jego rozwoju i co zrozumiałe wzrasta z każdą kolejną linią leczenia (*Koninckx 2019*). Oszacowano, że całkowity koszt leczenia PC w Europie wynosił 8,43 bilionów euro, przy czym 64% (6,43 bilionów euro) stanowiły koszty bezpośrednie np. koszt leków (*Kreis 2021*). We Włoszech oszacowano, że roczny koszt leczenia pacjentów mCRPC mieści się między 196,5 milionów euro a 228,0 milionów euro. Największy udział w koszcie leczenia pacjentów miały koszty leków (77,7%) (*Restelli 2017*). Podobnie analizy prowadzone wśród chorych niemieckich wskazują, że najwyższe koszty wynikały z zastosowanego leczenia – w przeliczeniu na jednego pacjenta miesięczny koszt terapii był najwyższy w przypadku kabazytakselu (7 631 euro), porównywalny dla inhibitorów receptora androgenowego octanu abirateronu (5 226 euro) i enzalutamidu (5 079 euro) i znacznie niższy dla docetakselu (2 392 euro) i BSC (959 euro) (*Kreis 2021*). Istotne znaczenie ma również leczenie powikłań kostnych choroby nowotworowej (SRE, z ang. *skeletal-related events*) częstych u pacjentów z mCRPC, które dodatkowo zwiększają koszt terapii. Przykładowo obliczony dla USA roczny koszt leczenia pacjentów z mCRPC z jednym SRE vs dla z co najmniej dwoma SRE wynosił 8 484 vs 26 384 dolarów (*Pollard 2017*). Dane dotyczące kosztów leczenia pacjentów z mCRPC z dodatnim statusem mutacji genów HRR są ograniczone, jednak wykazano, że chorzy z nowozdiagnozowanym PC z co najmniej jedną zmianą w genie DDR w porównaniu z pacjentami bez mutacji mieli przepisywanych więcej leków oraz konieczne były wizyty ambulatoryjne, a zależność ta nasilała się wraz z upływem czasu od diagnozy (*Liu 2019*).

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich hospitalizacji polskich pacjentów z PC przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie

z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę L – choroby układu moczowo-płciowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę L46 – choroby gruczołu krokowego, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem raka gruczołu krokowego. W 2020 r. koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem C61 wg ICD-10 wyniósł 2 319 749,20 zł i był o 20% wyższy niż w roku 2021. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (JGP 2023).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C61	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61
2020	4 183	4 880	827,30	2 804	2 319 749,20 zł
2019	5 738	6 599	579,91	3 326	1 928 780,66 zł
2018	5 982	6 922	479,59	3 331	1 597 514,29 zł
2017	5 588	6 326	620,30	3 031	1 880 129,30 zł
2016	4 904	5 648	685,01	2 673	1 831 031,73 zł

Na podstawie danych sprawozdawanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia na portalu statystycznym JGP możliwy jest do oszacowania koszt leczenia chorych zakwalifikowanych do programu lekowego dedykowanego pacjentom z rakiem gruczołu krokowego. W 2021 r. koszt refundacji leków udostępnianych w ramach programu lekowego B.56 wyniósł 241 320 633,25 zł i był o 26% wyższy niż w roku poprzedzającym. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Koszty refundacji leków w ramach programu B.56 (JGP 2023).

	2017	2018	2019	2020	2021
enzalutamid	46 608,35 zł	20 808 457,96 zł	48 900 211,22 zł	131 803 086,84 zł	184 913 653,12 zł
octan abirateronu	50 504 769,91 zł	60 414 570,29 zł	64 303 144,25 zł	53 061 838,90 zł	50 207 334,75 zł
Ra-223	1,08 zł	3 087 197,76 zł	5 890 005,94 zł	6 288 066,60 zł	6 199 645,38 zł
apalutamid	–	–	–	–	–
darolutamid	–	–	–	–	–
ogółem	50 551 379,34 zł	84 310 226,01 zł	119 093 361,40 zł	191 152 992,34 zł	241 320 633,25 zł

Koszty pośrednie

Rak gruczołu krokowego jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Z uwagi na brak polskich danych odnoszących się do chorych na mCRPC z potwierdzonymi zmianami w DRD/HRR

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

posługiwano się danymi sprawozdawanymi na portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dla osób z rozpoznaniem C61 wg ICD-10. Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy ZUS z powodu raka gruczołu krokowego w 2022 roku wydano 18 974 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 449 985. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej wzrasta każdego roku w latach 2016-2022, z wyjątkiem roku 2021, co prawdopodobnie wynika z utrudnień w dostępie do opieki zdrowotnej spowodowanymi pandemią COVID-19 (ZUS 2023). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (ZUS 2023).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022	449 985	18 974
2021	379 214	15 667
2020	432 101	17 524
2019	408 950	16 772
2018	388 143	15 553
2017	375 534	14 834
2016	334 684	13 456

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. Dane za rok 2022 r. wskazują, 546 osób otrzymało orzeczenie pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C61 wg klasyfikacji ICD-1, natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 301 osób. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	546	545	–	1	301	301	–	–
2021	467	464	–	3	345	345	–	–
2020	639	638	–	1	343	342	–	1
2019	541	540	–	1	268	268	–	–
2018	516	515	–	1	232	231	–	1

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	503	503	–	–	240	240	–	–
2016	429	428	–	1	184	184	–	–

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2022 ogółem wydano 464 pierwszorazowe i 938 ponownych orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2022	464	453	–	11	938	930	–	8
2021	505	497	–	8	962	953	–	9
2020	576	569	–	7	1 011	1 000	–	11
2019	485	477	–	8	971	963	–	8
2018	500	495	–	5	1 039	1 030	–	9
2017	535	531	–	4	1 124	1 117	–	7
2016	520	517	–	3	1 027	1 021	–	6
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2022	60	53	–	7	135	130	–	5
2021	55	51	–	4	140	135	–	5
2020	71	67	–	4	138	129	–	9
2019	60	57	–	3	197	192	–	5
2018	61	60	–	1	222	213	–	9

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	74	72	–	2	234	228	–	6
2016	75	73	–	2	196	191	–	5
całkowita niezdolność do pracy								
2022	291	287	–	4	457	454	–	3
2021	297	293	–	4	449	445	–	4
2020	349	346	–	3	487	485	–	2
2019	299	294	–	5	412	409	–	3
2018	291	287	–	4	459	459	–	-
2017	311	310	–	1	528	527	–	1
2016	327	326	–	1	528	527	–	1
częściowa niezdolność do pracy								
2022	113	113	–	–	346	346	–	–
2021	153	153	–	–	373	373	–	–
2020	156	156	–	–	386	386	–	–
2019	126	126	–	–	362	362	–	–
2018	148	148	–	–	358	358	–	–
2017	150	149	–	1	362	362	–	–
2016	118	118	–	–	303	303	–	–

Chorzy z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C61 przyznano 1 osobie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (ZUS 2023).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	1	1	–	–
2021	5	5	–	–
2020	3	3	–	–
2019	2	2	–	–
2018	2	2	–	–
2017	1	1	–	–
2016	2	2	–	–

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Z uwagi na duże obciążenie objawami choroby pacjenci z mCRPC charakteryzują się istotnie gorszą jakością życia zależną od zdrowia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) w porównaniu z pacjentami we wcześniejszych stadiach raka gruczołu krokowego (Jenkins 2019). Szczególnie zwiększone są w tym stadium choroby dolegliwości bólowe, nasilone jest zmęczenie i często występują SRE (George 2023). W przeszłości główną obawą pacjentów z mCRPC leczonych w ramach 1 linii było uniknięcie progresji choroby i konieczności zastosowania chemioterapii, co nieznacznie zmieniło się po wprowadzeniu ARPIs i wykazaniu ich pozytywnego wpływu opóźnienie progresji choroby i na HRQoL. Dodatkowo wskazuje się, że pogorszenie HRQoL jest szczególnie problemem dla pacjentów ze zmianami genów HRR, ponieważ są oni bardziej narażeni na zaawansowaną chorobę i odległe przerzuty, a także na szybszy rozwój choroby.

2.8 Leczenie raka gruczołu krokowego

Leczenie raka gruczołu krokowego jest uzależnione od zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz stanu ogólnego. W przypadku pacjentów z małym ryzykiem możliwa jest obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego, gdy spodziewana długość przeżycia wynosi ponad 10 lat (Krzemieniecki 2022).

W leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego stosuje się:

1. Leczenie radykalne:

- a. **leczenie operacyjne** – prostatektomia radykalna (całkowite usunięcie gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych). O doszczętności zabiegu świadczy spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego (<0,2 ng/ml) po około 3 tyg. od operacji;
- b. **radioterapia** – teleradioterapia metodą konwencjonalną lub konformalną, brachyterapia (szczególnie u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości) (Krzemieniecki 2022).

2. Leczenie zachowawcze:

- a. **leczenie hormonalne** – celem terapii jest wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego, stosowane przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności. Zazwyczaj jednak hormonoterapia przeznaczona jest dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą metodą obarczoną niskim odsetkiem powikłań jest **wycięcie jąder (kastracja chirurgiczna)**. Możliwa jest również **kastracja**

- farmakologiczna**, którą przeprowadza się za pomocą **agonistów/analogów LHRH** (goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina) lub **antagonistów LHRH (degareliks)**. Degareliks szczególnie często wykorzystywany jest u pacjentów, u których konieczne jest szybkie uzyskanie niskiego stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego w związku z wysokim ryzykiem powikłań klinicznych. W przypadku dynamicznie przebiegającej choroby u pacjentów z masywnymi przerzutami stosuje się również całkowitą blokadę androgenową kojarząc **analogi LHRH z antyandrogenami** (flutamid, bikalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu). Hormonoterapię uogólnionego raka gruczołu krokowego można kojarzyć z chemioterapią **docetakselem** (Krzemieniecki 2022);
- b. **chemioterapia** – u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację oraz dobrym stanem ogólnym (Krzemieniecki 2022);
 - c. **inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od androgenów (ARPIs; z ang. androgen receptor pathway inhibitors)** – wybiórczo hamujący aktywność enzymu CYP17 i zmniejszający stężenie androgenów **octan abirateronu** oraz kompletnie blokujące wiązanie androgenów z receptorem androgenowym (AR, z ang. androgen receptor) **enzalutamid, darolutamid i apalutamid** (Krzemieniecki 2022);
 - d. **leczenie niehormonalne i niecytotoksyczne** – obejmujące podawanie **inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARPi; z ang. poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors)** – **olaparyb i niraparyb** opracowanych w celu selektywnego oddziaływania na komórki nowotworowe z mutacjami genów *BRCA* i innymi mutacjami genów *DDR/HRR* lub **inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs; z ang. immune checkpoint inhibitors)** tj. **pembrolizumab**¹ oddziałujących na cząsteczki CTLA4, białko programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligand programowanej śmierci 1 (PD-L1) oraz będących obecnie przedmiotem badań klinicznych **inhibitorów AKT (AKTi)**, które są małymi cząsteczkami zaprojektowanymi tak, aby wiązać się ze wszystkimi trzema izoformami AKT, która jest kluczowym składnikiem szlaku PI3K/AKT (EAU 2023);

¹ Lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu PC przez EMA (*ChPL Keytruda 2022*). Amerykańska Agencja FDA dopuszcza stosowanie leku we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z MSI-H lub mutacjami dMMR, stwierdzonymi za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i dla których brak zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Rejestracja ta obejmuje chorych na raka gruczołu krokowego (*FDA Keytruda 2023*).

- e. **autologiczną immunoterapię komórkową – Sipuleucel-T²**, której zadaniem jest wywołanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko kwaśnej fosfatazie sterczowej (PAP), antygenowi występującemu w większości przypadków raka gruczołu krokowego (*ChPL Provenge 2015*);
- f. **Ra-223** – preparat radiofarmaceutyczny, emitujący cząstki alfa, wskazany do stosowania w skojarzeniu z LHRH do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym CRPC z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powody mCRPC lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC (*ChPL Xofigo 2022*).

2.8.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych i zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego chorych na mCRPC przeszukiwano portale wiodących europejskich i amerykańskich towarzystw medycznych oraz zasoby PubMed. Włączono dokumenty opublikowane w języku angielskim po 2020 r. lub wcześniej, pod warunkiem ich częściowej aktualizacji po 2020 r. przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne i Polskie Towarzystwo Urologiczne w 2023 r. (*PTOK/PTU 2023*);
- *European Association of Urology (EAU) (EAU 2023)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) (ESMO 2020, ESMO 2023)*;
- *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) (APCC 2023)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 4.2023)*;
- *American Urological Association (AUA), American Society for Radiation Oncology (ASTRO) i Society of Urologic Oncology (SUO) (AUA/ASTRO/SUO 2021)* oraz ich częściowa aktualizacja (*AUA/SUO 2023*);
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) i Cancer Care Ontario (CCO) (ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2014)*;

² W chwili obecnej produkt leczniczy Provenge nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE (*ChPL Provenge 2015*). Amerykańska Agencja FDA dopuszcza stosowanie leku we wskazaniu: leczenie bezobjawowego lub minimalnie objawowego mCRPC (*FDA Provenge 2019*).

- *French Urology Association Cancer Committee (CCAFU) (CCAFU 2022).*

W opisie nie uwzględniono dokumentów dotyczących wyłącznie jednej z terapii stosowanych w leczeniu mCRPC, nie opisujących całego spektrum postępowania farmakologicznego w tej grupie chorych, np. wytycznych dotyczących prowadzenia leczenia z zastosowaniem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2023 r.

2.8.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Odnaleziono wytyczne kliniczne opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Onkologicznego i Polskiego Towarzystwa Urologicznego w 2023 r. (*PTOK/PTU 2023*).

W odniesieniu do leczenia pierwszej linii chorych na mCRPC wskazano, że leczenie docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) jest wartościową opcją zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA [I, A]. Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bikalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności [I, A]. U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii [I, A]. W pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) są stosowane nowoczesne leki hormonalne (NHA, z ang. *novel hormonal agents*) - octan abirateronu i enzalutamid [I, A]. W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy [II, B]. Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC [I, A]. U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka (przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników [LDH >N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT]) należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA [II, B] (*PTOK/PTU 2023*).

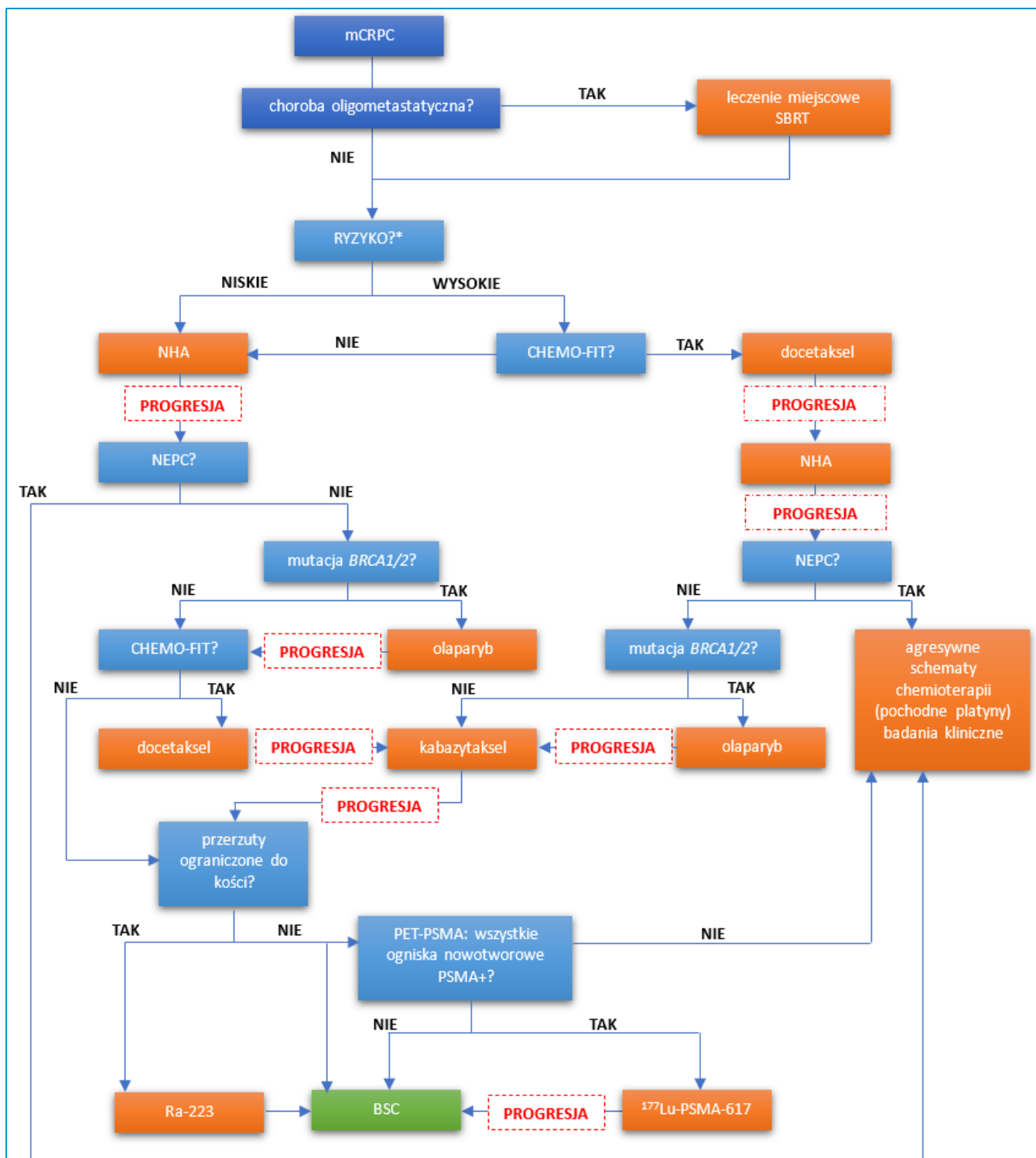
Jak zaznaczono w wytycznych do kwestii kwalifikacji chorych na mCRPC do leczenia kolejnej linii należy podchodzić ostrożnie, indywidualizując decyzje, przy czym dominuje pogląd o konieczności zmiany terapii w przypadku stwierdzenia objawowej progresji procesu nowotworowego – optymalnie uprzedzając pojawienie się poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia [IV, B]. Zastosowanie innego NHA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na NHA charakteryzuje się bardzo niewielkimi korzyściami klinicznymi. Z tego względu u chorych po niepowodzeniu

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA na wcześniejszych etapach choroby (np. leczenie mCSPC lub nmCRPC), należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid [I, A]. U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel [I, A]. Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m²) w stosunku do standardowej (25 mg/m²) dawka kabazytakselu [II, B]. U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, należy zastosować olaparyb [I, A]. U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetakselem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny [III, B]. **Rad-223** jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania [I, A]. Nie należy łączyć **Rad-223** z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań [II, B]. W dokumencie wskazano także na inny radioterapeutyk ¹⁷⁷Lu-PSMA-617, którego skuteczność oceniano w populacji chorych na mCRPC po niepowodzeniu co najmniej jednej linii NHA i 1-2 linii chemioterapii, jednak nie formułując dla niego rekomendacji.

Wykres 1. Algorytm postępowania u chorych na mCRPC wg PTOK (PTOK/PTU 2023).



* ryzyko według kryteriów opisanych w publikacji *Annala 2021*: obecność przerzutów do wątroby, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH > N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT);

BSC — leczenie objawowe (z ang. *best supportive care*); **NEPC** — neuroendokryny rak gruczołu krokowego (z ang. *neuroendocrine prostate cancer*); **NHA** — nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) (z ang. *novel hormonal agents*); **SBRT** — radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiotherapy*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

2.8.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.8.1.2.1 *European Association of Urology (EAU)*

Zgodnie z zaktualizowanymi w 2023 r. *European Association of Urology (EAU)* eksperci wskazują, że w leczeniu mCRPC decyzję o wyborze opcji terapeutycznej należy podjąć w oparciu o ocenę stanu sprawności pacjenta, objawowości, chorób współistniejących, umiejscowienia i rozległości zmian, profilu genetycznego, preferencji pacjenta i zależnie od leczenia zastosowanego na etapie mHSCP [rekomendacja silna]. Pacjenci będący kandydatami do leczenia cytotoksycznego i nieotrzymujący wcześniej CHT powinni otrzymać **docetaksel** w dawce 75 mg/m² podawany co 3 tyg. [rekomendacja silna]. Pacjentom z mCRPC i progresją po CHT docetaksem należy zaoferować dostęp do dalszych opcji leczenia przedłużających życie, które obejmują **abirateron**, **kabazytaksel**, **enzalutamid**, **Ra-223** i **olaparyb** (w przypadku zmian w HRR) [rekomendacja silna]. Pacjentom leczonym wcześniej jedną lub dwiema liniami CHT należy zaproponować terapię **octanem abirateronu** lub **enzalutamidem** [rekomendacja silna]. Należy unikać sekwencyjnego stosowania inhibitorów AR [rekomendacja słaba]. Pacjentom wcześniej leczonym abirateronem lub enzalutamidem należy zaproponować **CHT** [rekomendacja silna]. Chorym otrzymującym wcześniej kabazytaksel należy zaproponować leczenie **docetaksem** [rekomendacja silna]. Leczenie **kabazytaksem** należy zaoferować również pacjentom otrzymującym wcześniej docetaksel, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia abirateronem lub enzalutamidem [rekomendacja silna]. **PAPRI** mogą być zaoferowane pacjentom z wcześniej leczonym mCRPC, po stwierdzeniu odpowiednich mutacji w DDR [rekomendacja silna]. Leczenie **177Lu-PSMA-617** należy zaoferować pacjentom z wcześniej leczonym mCRPC z jedną lub kilkoma zmianami przerzutowymi, wykazującymi wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyty w wątrobie) w badaniu PET/TK znakowanym radioaktywnie PSMA [rekomendacja silna] (*EAU 2023*).

2.8.1.2.2 *European Society for Medical Oncology (ESMO)*

Ekspert *European Society for Medical Oncology* opublikowali w 2020 r. wytyczne dotyczące postępowania z chorymi na mCRPC. W leczeniu pacjentów bezobjawowych/z łagodnymi objawami nieotrzymujących wcześniej CHT rekomenduje się **octan abirateronu** lub **enzalutamid** [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]. U wszystkich mężczyzn z mCRPC zaleca się **docetaksel** [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4]. W przypadku chorych leczonych wcześniej docetaksem rekomendowane opcje terapeutyczne obejmują **octan abirateronu** [ESMO-MCBS v1.1: 4], **enzalutamid** [ESMO-MCBS v1.1: 4] i **kabazytaksel** [ESMO-MCBS v1.1: 3] [I, A]. Nie rekomenduje się stosowania drugiego antyandrogeny (octanu abirateronu po enzalutamidzie i *vice*

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

versa) [II, D]. Pacjentom z objawowym mCRPC, bez przerzutów trzewnych z chorobą przebiegającą głównie w obrębie kośćca rekomenduje się stosowanie **Ra-223** [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 5]. Nie zaleca się stosowania skojarzenia Ra-223 z octanem abirateronu i prednizolonem [II, D] (*ESMO 2020*).

Zgodnie z opublikowaną w 2023 r. aktualizacją wytycznych ESMO w leczeniu mężczyzn z mCRPC i mutacją genu *BRCA1/2* stosujących uprzednio ARNI nowej generacji (leczonych lub nie wcześniej taksanami) można rozważyć zastosowanie **olaparybu** [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4]. W leczeniu pacjentów z mCRPC stosujących uprzednio ARNI nowej generacji (octan abirateronu, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel należy rozważyć jedną z poniższych opcji, zależnie od stanu pacjenta:

- terapię radioligandem **177Lu-PSMA-617** u pacjentów z ekspresją znakowanego antygenu błonowego specyficznego dla komórek gruczołu krokowego (PSMA) w badaniu PET oraz chorych z zmianami bez ekspresji PSMA [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4];
- **kabazytaksel** [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] (*ESMO 2023*).

2.8.1.2.3 Konsensus ekspertów zgromadzonych na *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)*

W 2023 r. opublikowano podsumowanie rekomendacji wypracowanych podczas odbywającej się w 2022r. konferencji *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC)* (*APCC 2023*). W leczeniu pacjentów z mCRPC leczenie uzależnia się od rodzaju terapii otrzymywanej wcześniej, również na etapie raka hormonowrażliwego. Ustalenia konsensusu ekspertów zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Leczenie zalecane pacjentom z mCRPC wg konsensusu ekspertów zebranych na APCCC (*APCC 2023*).

Zalecenie	Wynik głosowania
• Brak konsensusu dotyczącego zastosowania w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi u pacjentów z mCRPC niestosujący uprzednio ARPI, z mutacjami patogennymi genów <i>BRCA1/2</i> .	• 52% za, 48% przeciw
• Konsensus przeciw zastosowaniu w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi u pacjentów z mCRPC niestosujący uprzednio ARPI, z mutacjami patogennymi genów DDR innych niż <i>BRCA1/2</i> .	• 22% za, 78% przeciw
• Silny konsensus przeciw zastosowaniu w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi u pacjentów z mCRPC niestosujący uprzednio ARPI.	• 3% za, 97% przeciw
• Brak konsensusu dotyczącego właściwego postępowania u pacjentów z mCRPC, z mutacjami patogennymi genów <i>BRCA1/2</i> , u których doszło do progresji podczas leczenia ARPI (z lub bez docetakselu) rozpoczętego na etapie leczenia mHSPC. Większość panelistów opowiedziało się za zastosowaniem PARPi (89%).	• 65% monoterapia PARPi, 11% CHT, 6% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi
• Brak konsensusu dotyczącego właściwego postępowania u pacjentów z mCRPC, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż	• 56% CHT, 28% monoterapia PARPi, 12% skojarzenie inhibitora AR i

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Zalecenie	Wynik głosowania
<u>BRCA1/2</u> , u których doszło do progresji podczas leczenia ARPI (z lub bez docetakselu) rozpoczętego na etapie leczenia mHSPC.	PARPi, 4% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi
<ul style="list-style-type: none"> Silny konsensus za zastosowaniem CHT u pacjentów z mCRPC bez znanych mutacji genów DDR, u których doszło do progresji podczas leczenia ARPI (z lub bez docetakselu) rozpoczętego na etapie leczenia mHSPC. 	<ul style="list-style-type: none"> 96% CHT, 3% zastosowanie innego inhibitora AR, 1% kontynuacja leczenia inhibitorem AR w skojarzeniu z PARPi,
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus przeciw ponownemu zastosowaniu docetakselu, u pacjentów którzy otrzymywali ten lek w ramach leczenia mHSPC i u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 12 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> 14% za, 86% przeciw
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za ponownym zastosowaniem docetakselu, u pacjentów którzy otrzymywali ten lek w ramach leczenia mHSPC i u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 36 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> 76% za, 25% przeciw
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus przeciw bezpośredniej możliwości zastosowania innych ARPI u pacjentów z progresją po jednej linii leczenia ARPI (octanem abirateronu, apalutamidem, darolutamidem lub enzalutamidem). 	<ul style="list-style-type: none"> 15% za, 85% przeciw
<ul style="list-style-type: none"> Silny konsensus za zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia u pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT wyłącznie w ramach leczenia mHSPC. 	<ul style="list-style-type: none"> 93% inhibitory AR, 4% docetaksel, 3% skojarzenie inhibitora AR i PARPi
<ul style="list-style-type: none"> Brak konsensu dotyczącego właściwego postępowania jako I linii leczenia u pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT wyłącznie w ramach leczenia mHSPC i u których doszło do progresji w ciągu 6 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> 54% CHT (np. docetaksel lub oparta na pochodnych platyny), 43% inhibitory AR, 3% skojarzenie inhibitora AR i PARPi
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za zastosowaniem docetakselu jako I linii leczenia u pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT i ARPI wyłącznie w ramach leczenia mHSPC. 	<ul style="list-style-type: none"> 83% docetaksel, 9% zastosowanie innego inhibitora AR, 4% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi, 4% Ra-223 po spełnieniu kryteriów specyficznych dla tej terapii
<ul style="list-style-type: none"> Silny konsensus za zastosowaniem CHT jako I linii leczenia u pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT i ARPI wyłącznie w ramach leczenia mHSPC i u których doszło do progresji w ciągu 6 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> 95% CHT (np. docetaksel lub oparta na pochodnych platyny), 3% zastosowanie innego inhibitora AR, 1% Ra-233 po spełnieniu kryteriów specyficznych dla tej terapii
<ul style="list-style-type: none"> Silny konsensus za zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT i docetaksel (bez ARPI) w ramach leczenia mHSPC. 	<ul style="list-style-type: none"> 93% inhibitor AR, 5% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi, 2% CHT taksanami)
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT i docetaksel (bez ARPI) w ramach leczenia mHSPC i u których doszło do progresji w ciągu 6 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> 75% inhibitor AR, 19% CHT (np. kabazytaksel lub oparta na pochodnych platyny), 5% skojarzenie inhibitora AR i PARPi, 1% Ra-233 po spełnieniu kryteriów specyficznych dla tej terapii
<ul style="list-style-type: none"> Brak konsensu dotyczącego właściwego postępowania jako I linii leczenia u pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT i inhibitor AR i docetaksel w ramach leczenia mHSPC. 	<ul style="list-style-type: none"> 56% 177Lu-PSMA-617, 27% CHT taksanami, 9% Ra-233 po spełnieniu kryteriów specyficznych dla tej terapii, 5% zastosowanie innego inhibitora AR, 3% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Zalecenie	Wynik głosowania
<ul style="list-style-type: none"> Brak konsensu dotyczącego właściwego postępowania jako I linii leczenia u pacjentów z mCRPC i bez mutacji w genach DDR, którzy wcześniej stosowali ADT i inhibitor AR i docetaksel w ramach leczenia mHSCP i u których doszło do progresji w ciągu 6 miesięcy. 	<ul style="list-style-type: none"> 51% 177Lu-PSMA-617, 47% CHT (np. kabazytaksel lub oparta na pochodnych platyny), 1% Ra-233 po spełnieniu kryteriów specyficznych dla tej terapii, 1% zastosowanie innego inhibitora AR
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za zastosowaniem PARPi z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż BRCA1/2, którzy wcześniej stosowali ADT i ARPI. 	<ul style="list-style-type: none"> 75% PARPi, 13% docetaksel, 12% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi,
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za zastosowaniem PARPi z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż BRCA1/2, którzy wcześniej stosowali ADT i ARPI i docetaksel. 	<ul style="list-style-type: none"> 82% PARPi, 11% skojarzenie innego inhibitora AR i PARPi, 4% kabazytaksel, and 3% 177Lu-PSMA-617
<ul style="list-style-type: none"> Silny konsensus za zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia pacjentów z dMMR/MSI-H. 	<ul style="list-style-type: none"> 96% za, 4% przeciw
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia pacjentów z TMB ≥10 mut/Mb. 	<ul style="list-style-type: none"> 79% za, 21% przeciw
<ul style="list-style-type: none"> Konsensus za zastosowaniem 177Lu-PSMA-617 u pacjentów z objawowym mCRPC spełniających jednocześnie kryteria leczenia 177Lu-PSMA-617 i Ra-233. 	<ul style="list-style-type: none"> 79% za 177Lu-PSMA-617, 21% za Ra-233.
<ul style="list-style-type: none"> Brak konsensu dotyczącego zastosowania Ra-233 u pacjentów z objawowym mCRPC leczonych wcześniej 177Lu-PSMA-617. 	<ul style="list-style-type: none"> 56% za, 46% przeciw

ADT – terapia deprywacji androgenów (z ang. *androgen deprivation therapy*); **AR** – receptor androgenowy (z ang. *androgen receptor*); **CHT** – chemioterapia; **DDR** – geny zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA (z ang. *DNA damage repair*); **dMMR** – zaburzenia w MMR (z ang. *deficient mismatch repair*); **ICIs** – inhibitory punktów kontrolnych (z ang. *immune checkpoint inhibitors*); **mCRPC** – przerzutowy, oporny na kastrację raka gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); **mHSCP** – przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*); **MSI-H** – wysoka niestabilność mikrosatelitarna (z ang. *microsatellite instability-high*); **mut/Mb** – z ang. *mutations/megabase*; **PARPi** – inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) (z ang. *poly[ADP-ribose] polymerase inhibitor*); **TMB** – wysoka liczba mutacji w komórkach nowotworowych (z ang. *tumor mutational burden*).

2.8.1.2.4 National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Według opublikowanych 7 września 2023 r. wytycznych *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2023)* w wyborze leczenia systemowego dla chorych na mCRPC z gruczolakorakiem należy kierować się wcześniej otrzymywanym leczeniem oraz wynikiem oceny molekularnej. Terapie rekomendowane w wytycznych NCCN opisano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Leczenie zalecane pacjentom z mCRPC przez NCCN (NCCN 4.2023).

Terapie preferowane	Terapie zalecane pod specjalnymi warunkami	Inne zalecane opcje terapeutyczne
Pacjenci nieotrzymujący uprzednio docetakselu/ antyandrogenów nowej generacji		
<ul style="list-style-type: none"> octan abirateronu [1]¹ docetaksel [1]² enzalutamid [1] 	<ul style="list-style-type: none"> Ra-223 [1]³ olaparyb/octan abirateronu [1]⁴ Sipuleucel-T [1]⁵ talazoparyb/enzalutamid [1] niraparyb/octan abirateronu [1]⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A]

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Terapie preferowane	Terapie zalecane pod specjalnymi warunkami	Inne zalecane opcje terapeutyczne
Pacjenci otrzymujący uprzednio docetaksel/ nieotrzymujący antyandrogenów nowej generacji		
<ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu [1] ¹ • kabazytaksel [2A] • enzalutamid [1] 	<ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel + karboplatyna [2A] ⁷ • mitoksantron [2A] ⁸ • Ra-223 [1] ³ • Sipuleucel-T [1] ⁵ • talazoparyb/enzalutamid [2A] • olaparyb/octan abirateronu [2A] ⁴ • niraparyb/octan abirateronu [2A] ⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A]
Pacjenci otrzymujący uprzednio antyandrogeny nowej generacji docetaksel/ nieotrzymujący docetakselu		
<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel [1] 	<ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel + karboplatyna [2A] ⁷ • olaparyb [1] ⁹ • Ra-223 [1] ³ • rupakaryb [2A] ¹⁰ • Sipuleucel-T [1] ⁵ • talazoparyb/enzalutamid [2A] • niraparyb/octan abirateronu [2B] ⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu [2A] ¹ • octan abirateronu + deksametazon [2A] ⁹ • enzalutamid [2A] • inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A]
Pacjenci otrzymujący uprzednio docetaksel i antyandrogeny nowej generacji		
<ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel [1] * • ponowne leczenie docetaksem [2A] * 	<ul style="list-style-type: none"> • kabazytaksel + karboplatyna [2A] ^{7*} • mitoksantron [2A] ^{8*} • olaparyb [1] ^{9*} • pembrolizumab [2A] ^{12*} • Ra-223 [1] ^{3*} • rupakaryb [2A] ^{10*} • ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [1] ¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • [2A] ^{1*} • enzalutamid [2A] * • inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] *

* rekomendacja kategorii 2B w przypadku pacjentów z przerzutami trzewnymi;

1 można rozważyć abirateron innej formacji (z ang. *fine-particle abiraterone*);

2 pomimo, że u większości pacjentów bezobjawowych nie stosuje się CTH korzyści w zakresie przeżycia odnotowane dla docetakselu odnośną się zarówno do chorych bez jak i z objawami choroby; z tego względu docetaksel może być rozważony u chorych z oznakami szybkiej progresji lub z przerzutami trzewnymi pomimo braku objawów;

3 rekomendowany w leczeniu pacjentów z objawowymi przerzutami do kości; leku nie należy stosować w skojarzeniu z docetaksem ani żadną inną terapią systemową z wyjątkiem ADT i nie powinien być stosowany u chorych z przerzutami trzewnymi;

4 skojarzenie stanowiące opcję leczenia chorych z patogennymi mutacjami genów *BRAC1* lub *BRAC2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie otrzymywali do tej pory leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji i którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC;

5 rekomendowany w leczeniu pacjentów bezobjawowych lub minimalnie objawowych, bez przerzutów do wątroby, z oczekiwaną długością życia >6 mies. i stanem sprawności wg ECOG 0-1; nie odnotowano korzyści z tej terapii u chorych z przerzutami trzewnymi i w tego względu obecnie nie jest on zalecany w tej grupie pacjentów; nie zaleca się również zastosowania u chorych z rakiem neuroendokrynnym gruczołu krokowego (NEPC; z ang. *neuroendocrine prostate cancer*) i rakiem drobnokomórkowym (z ang. *small cell*);

6 w postaci pojedynczej tabletki, zalecane jako opcja leczenia dla chorych na mCRPC z mutacjami genów *BRAC1* lub *BRCA2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC, zależnie od terapii zastosowanych na wcześniejszych etapach choroby. Zastosowanie skojarzenia niraparyb/octan abirateronu u pacjentów stosujących uprzednio leki hormonalne nowej generacji jest kontrowersyjne z uwagi na fakt, że korzyści z zastosowania tego skojarzenia vs zastosowania wyłącznie PARPi nie zostały wykazane, przy czym wystąpienie odpowiedzi na leczenie jest prawdopodobne (*likely*). Możliwe jest zastosowanie skojarzenia octanu abirateronu w postaci *fine particle formulation* z niraparybem w postaci tabletek zamiast skojarzenia w postaci pojedynczej tabletki.

7 skojarzenie kabazytaksel 20 mg/m³ + karboplatyna AUC 4mg/ml w osłonie czynnika wzrostu (GF; z ang. *growth factor*) może być rozważone u pacjentów w dobrym stanie sprawności (*fit*) z PC o agresywnym przebiegu (przerzuty trzewne, niskie PSA i duża masa guza [*bulky disease*], wysokie LDH, wysoki poziom antygenu rakowo-płodowego [CEA; z ang. *carcinoembryonic antigen*]), lityczne przerzuty do kości, rozpoznanie histologiczne NEPC) lub niekorzystne podłoże genetyczne (zmiany w ≥2 genach spośród: *PTEN*, *TP53* i *RB1*);

8 rekomendowany w ramach leczenia paliatywnego dla pacjentów, którzy nie tolerują innego leczenia;

9 rekomendowany u chorych z mutacjami linii zarodkowej i/lub somatycznej w genach HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* lub *RAD54L*) otrzymujących uprzednio leczenie ADT; należy jednak zauważyć, że o skuteczność terapii wnioskowano w oparciu o wyniki uzyskane w kohortach pacjentów z ≥1 zmianą w obrębie genów *BRCA2*, *BRCA1* lub *ATM*, a zwłaszcza wśród pacjentów z mutacjami genów *BRCA2* lub *BRCA1*, jako wynik analizy eksploracyjnej; z tego względu może występować heterogeniczność odpowiedzi na leczenie olaparybem u pacjentów z mutacjami w genach innych niż *BRCA*;

10 rekomendowany pacjentom z mutacjami linii zarodkowej i/lub somatycznej w genach *BRCA2* lub *BRCA1*, którzy otrzymywali wcześniej ADT i CTH opartą na taksanach; w przypadku gdy pacjenci nie kwalifikują się do CTH (*not fit*) należy rozważyć podanie rupakaryb nawet jeśli CTH nie była podana;

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

- 11 rekomendowany u pacjentów z ≥ 1 zmianą z ekspresją PSMA i/lub chorobą przerzutową z dominującą w obrazie ekspresją PSMA i u chorych z brakiem ekspresji PSMA, którzy byli wcześniej leczeni ADT i CHT opartą na taksanach;
- 12 rekomendowany pacjentom z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H; z ang. *microsatellite instability-high*), z zaburzeniami w MMR (dMMR; z ang. *deficient mismatch repair*) lub wysoką liczbą mutacji w komórkach nowotworowych (TMB; z ang. *tumor mutational burden*) ≥ 10 mut/Mb (z ang. *mutations/megabase*).

2.8.1.2.5 American Urological Association, American Society for Radiation Oncology i Society of Urologic Oncology

Zgodnie z zaleceniami *American Urological Association (AUA)*, *American Society for Radiation Oncology (ASTRO)* i *Society of Urologic Oncology (SUO)* opublikowanymi w 2021 r. (*AUA/ASTRO/SUO 2021*) oraz ich częściową aktualizacją opublikowaną w 2023 r. (*AUA/SUO 2023*) w leczeniu pacjentów z nowozdiagnozowanym mCRPC należy kontynuować ADT z **octanem abirateronu + prednizon** [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna], **docetakselem** [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] lub **enzalutamidem** [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna] (*AUA/ASTRO/SUO 2021*, *AUA/SUO 2023*). Pacjentom z mCRPC, którzy są bezobjawowi lub minimalnie objawowi można zaoferować **sipuleucel-T** [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa]. Mężczyznom z mCRPC i przerzutami do kości i bez jakichkolwiek przerzutów trzewnych lub z limfadenopatią >3 cm należy zaoferować **Ra-223** [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] W przypadku konieczności leczenia sekwencyjnego należy brać pod uwagę wcześniej zastosowane leczenie i rozważyć leczenie terapeutycznym o odmiennym mechanizmie działania [poziom dowodów: B; rekomendacja: umiarkowana]. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej CHT docetakselem z/bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu + prednizon lub enzalutamid w leczeniu CRPC można zaoferować **kabazytaksel** [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa]. W leczeniu tej grupy pacjentów zaleca się raczej kabazytaksel niż zastosowanie innego ARNI [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] (*AUA/ASTRO/SUO 2021*), przy czym u pacjentom stosującym CHT docetakselem z wcześniejszym leczeniem octanem abirateronu lub enzalutamidem należy zalecać zastosowanie kabazytakselu zamiast innego ARNI (*AUA/SUO 2023*). Chorym na mCRPC z potwierdzoną lub podejrzaną mutacją zarodkową lub somatyczną HRR należy zaoferować leczenie **PARPi**. Alternatywnie należy zastosować **CHT opartą na platynie** u pacjentów u których nie można zastosować lub nie ma dostępu do leczenia PARPi [poziom dowodów: C; rekomendacja: umiarkowana] (*AUA/ASTRO/SUO 2021*, *AUA/SUO 2023*). Należy zaoferować terapię radioligandem **177Lu-PSMA-617** u pacjentów z mCRPC i progresją po leczeniu docetakselem i ARNI, z ekspresją znakowanego antygenu błonowego specyficznego dla komórek gruczołu krokowego (PSMA) w badaniu PET [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna] (*AUA/SUO 2023*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

2.8.1.2.6 American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario

Zgodnie z opublikowanymi w 2014 r. zaleceniami *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario* zaktualizowanymi w 2022 r. dotyczącymi leczenia pacjentów z mCRPC (*ASCO-CCO 2022*, *ASCO-CCO 2014*) w tej grupie należy **kontynuować terapię ADT** [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: umiarkowana]. Jako terapie dodane do ADT należy rozważyć:

- terapie o udowodnionym wpływie na przeżycie pacjentów i jakość życia chorych: **octan abirateronu + prednizon** [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], **enzalutamid** [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], **Ra-223** pacjentom z przerzutami do kości [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], **docetaksel + prednizon** [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane],
- terapie o udowodnionym wpływie na przeżycie pacjentów i niejasnym wpływie na jakość życia chorych: **sipuleucel-T** pacjentom bezobjawowym lub minimalnie objawowym [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: umiarkowane], **kabazitaksel + prednizon** pacjentom z progresją podczas leczenia docetakselem [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane do wysokich; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane],
- terapie o udowodnionym wpływie na jakość życia chorych i bez wykazanego wpływu na przeżycie pacjentów: **mitoksantron + prednizon** [korzyści: niskie; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe],
- terapie charakteryzujące się aktywnością biologiczną i nieznanym wpływem na przeżycie lub jakość życia: **antyandrogeny** (np. bikalutamid, flutamid, nilutamid) [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], **ketokonazol** [korzyści: niskie; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], **monotorepia GKS w niskich dawkach** [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe] (*ASCO-CCO 2014*).

Nie zaleca się stosowania **bewacyzumabu** [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne], **estramustyny** [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne] i **sunitynibu** [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne] (*ASCO-CCO 2014*).

Panel zaleca stosowanie **177Lu-PSMA-617** *i.v.* raz na 6 tygodni przez 4-6 cykli jako opcję leczenia u pacjentów z PSMA PET/TK-dodatnim CRPC, u których doszło do progresji po jednej linii leczenia ARPI i co najmniej jednej linii wcześniejszej CHT [rodzaj zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna] (ASCO-CCO 2022).

2.8.1.2.7 French Urology Association Cancer Committee

W opinii ekspertów *French Urology Association Cancer Committee* (CCAFU) leczenie mCRPC uzależnione jest od rodzaju terapii otrzymywanej na wcześniejszym etapie leczenia (CCAFU 2022). Terapie te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Leczenie zalecane pacjentom z mCRPC przez CCAFU (CCAFU 2022).

Leczenie zastosowane na etapie mHSPC	1. linia leczenia mCRPC	2. linia leczenia mCRPC	3. linia leczenia mCRPC	≥4. linii leczenia mCRPC
	NHA	docetaksel	<ol style="list-style-type: none"> 1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, wrażliwych na zastosowane w 1 linii NHA <12 mies. 2. NHA – u pacjentów niespełniających opisanych wyżej kryteriów 3. olaparyb 4. 177Lu-PSMA-617 	<ol style="list-style-type: none"> 1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, którzy nie otrzymywali go wcześniej 2. NHA – u pacjentów leczonych wcześniej kabazytaksem 3. olaparyb – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej 4. 177Lu-PSMA-617 – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej
wyłącznie ADT		olaparyb	docetaksel	<ol style="list-style-type: none"> 1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, wrażliwych na zastosowane w 1 linii NHA <12 mies. 2. NHA – u pacjentów niespełniających opisanych wyżej kryteriów 3. olaparyb 4. 177Lu-PSMA-617
	docetaksel	NHA	<ol style="list-style-type: none"> 1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, wrażliwych na zastosowane w 1 linii NHA <12 mies. 2. NHA – u pacjentów niespełniających opisanych wyżej kryteriów 	<ol style="list-style-type: none"> 1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, którzy nie otrzymywali go wcześniej 2. NHA – u pacjentów leczonych wcześniej kabazytaksem

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Leczenie zastosowane na etapie mHSPC	1. linia leczenia mCRPC	2. linia leczenia mCRPC	3. linia leczenia mCRPC	≥4. linii leczenia mCRPC
			1. olaparyb 2. 177Lu-PSMA-617	3. olaparyb – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej 4. 177Lu-PSMA-617 – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej
	docetaksel	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, wrażliwych na zastosowane w 1 linii NHA <12 mies. 2. NHA – u pacjentów niespełniających opisanych wyżej kryteriów 3. olaparyb 4. 177Lu-PSMA-617	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, którzy nie otrzymywali go wcześniej 2. NHA – u pacjentów leczonych wcześniej kabazytakselem 3. olaparyb – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej 4. 177Lu-PSMA-617 – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej	
ADT + NHA (apalutamid / enzalutamid / octan abirateronu)	olaparyb	docetaksel	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, wrażliwych na zastosowane w 1 linii NHA <12 mies. 2. NHA – u pacjentów niespełniających opisanych wyżej kryteriów 3. 177Lu-PSMA-617	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, którzy nie otrzymywali go wcześniej 2. NHA – u pacjentów leczonych wcześniej kabazytakselem 3. olaparyb – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej 4. 177Lu-PSMA-617 – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej
ADT + docetaksel (maksymalnie 6 cykli)	NHA	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, wrażliwych na zastosowane w 1 linii NHA <12 mies. 2. olaparyb 3. 177Lu-PSMA-617	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, którzy nie otrzymywali go wcześniej 2. NHA – u pacjentów leczonych wcześniej kabazytakselem 3. olaparyb – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej 4. 177Lu-PSMA-617 – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej	
ADT + docetaksel (maksymalnie 6 cykli) + NHA (abirateron + prednizon lub darolutamid)	1. kabazytaksel 2. olaparyb 3. 177Lu-PSMA-617	1. kabazytaksel – u pacjentów kwalifikujących się, którzy nie otrzymywali go wcześniej 2. NHA – u pacjentów leczonych wcześniej kabazytakselem 3. olaparyb – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej 4. 177Lu-PSMA-617 – u pacjentów, którzy nie otrzymywali go wcześniej		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

2.8.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Analiza odnalezionych dokumentów opublikowanych po 2020 r. pozwala stwierdzić, że leczenie mCRPC prowadzone powinno być zależnie od leczenia zastosowanego na poprzednich etapach choroby, przed nabyciem oporności na kastrację (*PTOK/PTU 2023, EAU 2023, APCC 2023, ESMO 2020, ESMO 2023, NCCN 4.2023, PTOK/PTU 202*) oraz innych czynników takich jak ocena profilu genetycznego chorego (*EAU 2023, APCC 2023, NCCN 4.2023*), stan sprawności pacjenta (*EAU 2023, NCCN 4.2023, PTOK/PTU 202*), objawowość (*EAU 2023, AUA/SUO 2023, PTOK/PTU 202*), obecność chorób współistniejących (*EAU 2023*), umiejscowienie i rozległość zmian (*EAU 2023*) i preferencje pacjenta (*EAU 2023, PTOK/PTU 202*).

Szczególnie istotne jest rozważenie terapii stosowanych na etapie leczenia mHSPC. Obecnie powszechnie na tym etapie choroby stosowana jest ADT lub jej skojarzenie z CHT (docetakselem) (*EAU 2023, ESMO 2020*) lub z CHT + ARPI (*EAU 2023, NCCN 4.2023*). Zgodnie z najbardziej aktualnymi zaleceniami opracowanymi przez EAU leczenie skojarzone ADT + docetaksel należy proponować wszystkim pacjentom z mHSPC w stadium M1 o ile nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Podobnie we fragmencie odnoszącym się do leczenia chorych skojarzeniem ADT + ARPI + docetaksel eksperci EAU wskazują, że należy je zaproponować chorym w tym stadium, z wyjątkiem sytuacji stwierdzenia wyraźnych przeciwwskazań do CHT lub gdy choroba przebiega bezobjawowo lub z uwagi na spodziewane bardzo krótkie przeżycie pacjenta (wynikające z chorób współistniejących) (*EAU 2023*). Podobnie eksperci NCCN wskazują, że leczenie ADT + docetaksel + darolutamid/ octan abirateronu jest właściwym wyborem u chorych na mHSPC z masywnym rozsiewem choroby (z ang. *high volume*), którzy nie mają przeciwwskazań do CHT (*NCCN 4.2023*).

Należy zauważyć, że wytyczne kliniczne na ogół nie zalecają sekwencyjnego stosowania leków z tej samej grupy na etapie leczenia mCRPC (*PTOK/PTU 2023*: w praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy [II, B]; *ESMO 2020*: nie rekomenduje się stosowania drugiego antyandrogenu – octanu abirateronu po enzalutamidzie i *vice versa* [II, D]; *APCC 2023*: silny konsensus przeciw ponownemu zastosowaniu docetakselu, u pacjentów którzy otrzymywali ten lek w ramach leczenia mHSPC i u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 12 miesięcy oraz konsensusu przeciw bezpośredniej możliwości zastosowania innych ARPI u pacjentów z progresją po jednej linii leczenia ARPI).

W zaleceniach dotyczących leczenia mCRP odnotowuje się zmiany związane z rejestracją nowych produktów leczniczych z grupy PARPi, które dedykowane są pacjentom z podejrzanymi/potwierdzonymi

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

mutacjami zarodkowymi i/lub somatycznymi HRR. W wytycznych tych wskazuje się głównie na zasadność zastosowania olaparybu, gdyż terapia niraparyb + octan abirateronu została zarejestrowana do stosowania w leczeniu mCRPC już po opracowaniu większości z nich³. Wyjątkiem są najnowsze z nich, wytyczne NCCN (*NCCN 4.2023*), w których wskazano, że skojarzenie niraparyb + octan abirateronu stosowane w postaci pojedynczej tabletki wskazane jest dla chorych z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC, zależnie od terapii zastosowanych na wcześniejszych etapach choroby tj. nieotrzymujących uprzednio docetakselu i antyandrogenów nowej generacji (kategoria rekomendacji: 1), otrzymujących uprzednio docetaksel i nieotrzymujący antyandrogenów nowej generacji (kategoria rekomendacji: 2A) oraz otrzymujących uprzednio antyandrogeny nowej generacji nieotrzymujących uprzednio docetakselu (kategoria rekomendacji: 2B)

Podsumowując:

- w przypadku pacjentów leczonych wcześniej docetaksem zaleca się zastosowanie ARPI (*APCC 2023* – w przypadku braku zmian w genach *DDR*, *CCAFU 2022*): octanu abirateronu (*NCCN 4.2023*, *EAU 2023*, *ESMO 2020*), enzalutamidu (*NCCN 4.2023*, *EAU 2023*, *ESMO 2020*) lub kaba-zytakselu (*NCCN 4.2023*, *EAU 2023*, *ESMO 2020*) lub PARPi: skojarzenia niraparyb + octan abirateronu (*NCCN 4.2023* – u chorych z mutacją genu *BRCA1/2*) lub olaparybu (*EAU 2023* – w przypadku zmian w HRR, *ESMO 2020* – u chorych z mutacją genu *BRCA1/2*);
- w przypadku pacjentów leczonych wcześniej jedną lub dwiema liniami CHT należy zaproponować terapię octanem abirateronu lub enzalutamidem (*EAU 2023*);
- w przypadku pacjentów nieotrzymujących uprzednio CHT/docetakselu należy zastosować: octan abirateronu (*NCCN 4.2023*, *ESMO 2020* – pacjenci bezobjawowi/z łagodnymi objawami, *APCC 2023*, *CCAFU 2022*) lub enzalutamid (*NCCN 4.2023*, *ESMO 2020* – pacjenci bezobjawowi/z łagodnymi objawami, *APCC 2023*, *CCAFU 2022*) lub docetaksel u pacjentów kwalifikujących się do zastosowania CHT (*NCCN 4.2023*, *EAU 2023*, *ESMO 2020*, *CCAFU 2022*);
- w przypadku pacjentów leczonych wcześniej ARPI (*EAU 2023*: abirateronem lub enzalutamidem) należy zaproponować CHT (*NCCN 4.2023*, *EAU 2023*, *APCC 2023*, *CCAFU 2022*), skojarzenie niraparyb + octan abirateronu (*NCCN 4.2023* – u chorych z mutacją genu *BRCA1/2*) lub olaparyb (*CCAFU 2022*);

³Produkt leczniczy Akeega został dopuszczony do stosowania przez EMA na terenie UE 24 marca 2023 r., natomiast na terenie USA decyzją FDA 11 sierpnia 2023 r. (*FDA Akeega 2023*).

- w przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej kabazytakselem należy zaproponować leczenie docetakselem (*EAU 2023*);
- w przypadku pacjentów leczonych wcześniej docetakselem i ARPI (abirateronem [*EAU 2023, ESMO 2023*] lub enzalutamidem [*EAU 2023, ESMO 2023*] lub apalutamidem [*ESMO 2023*] lub darolutamidem [*ESMO 2023*]) należy zaproponować kabazytaksel (*NCCN 4.2023, EAU 2023, ESMO 2023, CCAFU 2022*) lub PARPi: skojarzenie niraparyb + octan abirateronu (*NCCN 4.2023* – u chorych z mutacją genu *BRCA1/2*) lub olaparyb (*ESMO 2020* – mutacją genu *BRCA1/2, APCC 2023* – u pacjentów z mutacjami genów *DDR* innych niż *BRCA1/2, CCAFU 2022*);
- w przypadku pacjentów z dMMR/MSI-H oraz w przypadku pacjentów z TMB ≥ 10 mut/Mb należy zaproponować leczenie ICIs⁴ (*APCC 2023*).

Wszystkim pacjentom z wcześniej leczonym mCRPC, u których rozwinęły się przerzuty do kości można zaoferować leczenie radioizotopami Ra-223 u pacjentów z przerzutami do kości (*EAU 2023, ESMO 2020, AUA/ASTRO/SUO 2021*) lub 177Lu-PSMA-617 (wyłącznie u pacjentów z wysoką ekspresją PSMA w badaniu PET/TK) (*EAU 2023, ESMO 2023, ASCO-CCO 2022, CCAFU 2022*).

Wytyczne amerykańskie (*ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2014, AUA/ASTRO/SUO 2021, NCCN 4.2023*) dopuszczają również zastosowanie zarejestrowanej na terenie USA autoimmunologicznej terapii komórkowej sipuleucel-T⁵ w leczeniu pacjentów z CRPC bezobjawowych lub minimalnie objawowych.

Podsumowanie tabelaryczne odnalezionych wytycznych zamieszczono poniżej.

⁴ W chwili obecnej produkt leczniczy Keytruda nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu PC przez EMA (*ChPL Keytruda 2022*).

⁵ W chwili obecnej produkt leczniczy Provenge nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE (*ChPL Provenge 2015*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mCRPC.

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane	Poziom dowodów / siła rekomendacji
<p>Polskie Towarzystwo Onkologiczne i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTOK/PTU 2023)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • w I linii leczenia chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA: leczenie docetakselem (75 mg/m² co 3 tygodnie lub 50 mg/m² co 2 tygodnie) [I, A] • u chorych na mCRPC nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bikalutamid) w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności [I, A] • u chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii [I, A] • w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skapoobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1) są stosowane nowoczesne leki hormonalne (NHA, z ang. <i>novel hormonal agents</i>)- octan abirateronu i enzalutamid [I, A]. • w praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy [II, B] • kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC [I, A] • u chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka (przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników [LDH >N, ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT]) należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA [II, B] 	<p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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><u>Kategorie rekomendacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej • B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej • C — wskazania określone indywidualnie
<p>European Association of Urology (EAU 2023)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • chorym nietrzymującym wcześniej CHT i będącym kandydatami do leczenia cytotoksycznego: docetaksel w dawce 75 mg/m² podawany co 3 tyg. [rekomendacja silna] • chorym z progresją po CHT docetakselem: należy zaoferować dostęp do dalszych opcji leczenia przedłużających życie- abirateronu, kabazytakselu, enzalutamidu, Ra-223 i olaparybu (w przypadku zmian w HRR) [rekomendacja silna] • chorym leczonym jedną lub dwiema liniami CHT: octan abirateronu lub enzalutamid [rekomendacja silna] • chorym leczonym abirateronem lub enzalutamidem: CHT [rekomendacja silna] • chorym leczonym kabazytakselem: docetaksel [rekomendacja silna] 	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Siłę rekomendacji określono przy użyciu dwóch słów „silna” i „słaba” i jest ona zależna m.in. od równowagi między jakością dowodów (w tym od pewności szacunków), charakteru i zmienności wartości i preferencji pacjentów. Formularze oceny siły rekomendacji są dostępne online na stronie www: https://uroweb.org/guidelines/</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane	Poziom dowodów / siła rekomendacji
European Society for Medical Oncology (ESMO 2020, ESMO 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym otrzymującym wcześniej docetaksel, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia abirateronem lub enzalutamidem: kabazytaksel</u> [rekomendacja silna] • <u>chorym z wcześniej leczonym mCRPC, po stwierdzeniu odpowiednich mutacji w DDR: PARPi</u> [rekomendacja silna] • <u>chorym z wcześniej leczonym mCRPC z jedną lub kilkoma zmianami przerzutowymi, wykazującymi wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyty w wątrobie) w badaniu PET/TK znakowanym radioaktywnie PSMA: 177Lu-PSMA-617</u> [rekomendacja silna] • <u>należy unikać sekwencyjnego stosowania inhibitorów AR</u> [rekomendacja słaba] 	<u>Poziom wiarygodności danych:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>wszystkim chorym na mCRPC: docetaksel</u> [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] • <u>chorym bezobjawowym/z łagodnymi objawami, nietrzymującym wcześniej CHT: octan abirateronu lub enzalutamid</u> [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] • <u>chorym leczonym docetakselem: octan abirateronu</u> [ESMO-MCBS v1.1: 4], enzalutamid [ESMO-MCBS v1.1: 4] i kabazytaksel [ESMO-MCBS v1.1: 3] [I, A] • <u>chorym objawowym, bez przerzutów trzewnych z chorobą przebiegającą głównie w obrębie kośćca: Ra-223</u> [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 5]; nie zaleca się stosowania skojarzenia Ra-223 z octanem abirateronu i prednizolonem [II, D] • <u>chorym leczonym ARNI nowej generacji (leczonym lub nie wcześniej taksanami) z mutacją genu BRCA1/2: olaparyb</u> [I, B; ESMO-MCBS v1.1: 4] • <u>chorym leczonym ARNI nowej generacji (octan abirateronu, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetakselem: kabazytaksel</u> [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 3] • <u>chorym leczonym ARNI nowej generacji (octan abirateronu, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetakselem, z ekspresją znakowanego antygeny błonowego specyficznego dla komórek gruczołu krokowego (PSMA) w badaniu PET oraz chorych z zmianami bez ekspresji PSMA: 177Lu-PSMA-617</u> [I, A; ESMO-MCBS v1.1: 4] • <u>nie rekomenduje się stosowania drugiego antyandrogeny (octanu abirateronu po enzalutamidzie i <i>vice versa</i>)</u> [II, D] 	<u>Siła zaleceń:</u>
Konsensus ekspertów zgrupowanych na <i>Advanced Prostate Cancer</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym nieleczonym ARPI, z mutacjami patogennymi genów DDR innych niż BRCA1/2: konsensus przeciw zastosowaniu w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi</u> • <u>chorym nieleczonym ARPI: konsensus przeciw zastosowaniu w ramach I linii terapii leczenia skojarzonego z udziałem PARPi</u> 	Konsensus 105 ekspertów uprawnionych do głosowania.
Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności; • II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością; • III – prospektywne badania kohortowe;

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane	Poziom dowodów / siła rekomendacji
Consensus Conference (APCC 2023)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym z progresją podczas leczenia ARPI (z lub bez docetakselu) rozpoczętego na etapie leczenia mHSPC, bez znanych mutacji genów DDR: silny konsensus za</u> zastosowaniem CHT • <u>chorym leczonym docetaksem na etapie leczenia mHSPC, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 12 miesięcy: konsensus przeciw ponownemu zastosowaniu docetakselu</u> • <u>chorym leczonym docetaksem na etapie leczenia mHSPC, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 36 miesięcy: konsensus za ponownym zastosowaniem docetakselu</u> • <u>chorym leczonym ADT wyłącznie na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: silny konsensus za</u> zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i ARPI na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: konsensus za</u> zastosowaniem docetakselu • <u>chorym leczonym ADT i ARPI na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR, u których doszło do progresji w ciągu 6 miesięcy: silny konsensus za</u> zastosowaniem CHT jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i docetaksem (bez ARPI) na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR: silny konsensus za</u> zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i docetaksem (bez ARPI) na etapie leczenia mHSPC, bez mutacji w genach DDR, u których doszło do progresji do mCRPC w ciągu 6 miesięcy: konsensus za</u> zastosowaniem ARPI jako I linii leczenia • <u>chorym leczonym ADT i ARPI, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż BRCA1/2: konsensus za</u> zastosowaniem PARPi • <u>chorym leczonym ADT i ARPI i docetaksel, z mutacjami patogennymi (zarodkowymi i/lub somatycznymi) genów DDR innych niż BRCA1/2: konsensus za</u> zastosowaniem PARPi • <u>chorym z dMMR/MSI-H: silny konsensus za</u> zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia • <u>chorym z TMB ≥ 10 mut/Mb: konsensus za</u> zastosowaniem ICIs w przebiegu leczenia • <u>chorym objawowym spełniającym jednocześnie kryteria leczenia 177Lu-PSMA-617 i Ra-223: konsensus za</u> zastosowaniem 177Lu-PSMA-617 • <u>konsensu przeciw bezpośredniej możliwości zastosowania innych ARPI u pacjentów z progresją po jednej linii leczenia ARPI (octanem abirateronu, apalutamidem, darolutamidem lub enzalutamidem).</u> 	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane	Poziom dowodów / siła rekomendacji
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 4.2023)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym nieotrzymującym uprzednio docetakselu/ antyandrogenów nowej generacji zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: octan abirateronu [1]¹, docetaksel [1]², enzalutamid [1] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: Ra-223 [1]³, olaparyb/octan abirateronu [1]⁴, Sipuleucel-T [1]⁵, talazoparyb/enzalutamid [1], niraparyb/octan abirateronu [1]⁶ o inne zalecane opcje terapeutyczne: inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] • <u>chorym otrzymującym uprzednio docetaksel/ nieotrzymującym antyandrogenów nowej generacji zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: octan abirateronu [1]¹, kabazytaksel [2A], enzalutamid [1] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]⁷, mitoksantron [2A]⁸, Ra-223 [1]³, Sipuleucel-T [1]⁵, talazoparyb/enzalutamid [2A], olaparyb/octan abirateronu [2A]⁴, niraparyb/octan abirateronu [2A]⁶ o inne zalecane opcje terapeutyczne: inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] • <u>chorym otrzymującym uprzednio antyandrogeny nowej generacji / nieotrzymujący docetakselu zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: docetaksel [1] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]⁷, olaparyb [1]⁹, Ra-223 [1]³, rupakaryb [2A]¹⁰, Sipuleucel-T [1]⁵, talazoparyb/enzalutamid [2A], niraparyb/octan abirateronu [2B]⁶ o inne zalecane opcje terapeutyczne: octan abirateronu [2A]¹, octan abirateronu + deksametazon [2A], enzalutamid [2A], inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A] • <u>chorym otrzymującym uprzednio docetaksel i antyandrogeny nowej generacji zaleca się:</u> <ul style="list-style-type: none"> o terapie preferowane: kabazytaksel [1][*], ponowne leczenie docetakselem [2A][*] o terapie zalecane pod specjalnymi warunkami: kabazytaksel + karboplatyna [2A]^{7*}, mitoksantron [2A]^{8*}, olaparyb [1]^{9*}, pembrolizumab [2A]^{12*}, Ra-223 [1]^{3*}, rupakaryb [2A]^{10*}, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 [1]¹¹ o inne zalecane opcje terapeutyczne: octan abirateronu [2A]^{1*}, enzalutamid [2A][*], inne drugorzędowe terapie hormonalne [2A][*] 	<p style="text-align: center;"><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kategoria 1- rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; • kategoria 2A- rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; • kategoria 2B- rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa; • kategoria 3- rekomendacja na podstawie dowodów o dowolnym poziomie jakości, wyraźny brak konsensusu wśród członków NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.
American Society of Clinical Oncology i	<ul style="list-style-type: none"> • wszystkim chorym na mCRPC: kontynuacja ADT [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: umiarkowana] 	<p style="text-align: center;"><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna – istnieje silne przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Jest to oparte na (1) mocnych dowodach na prawdziwy efekt

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane	Poziom dowodów / siła rekomendacji
<p>Cancer Care Ontario (ASCO-CCO 2022, ASCO-CCO 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym z SMA PET/TK-dodatnim CRPC, u których doszło do progresji po jednej linii leczenia ARPI i co najmniej jednej linii wcześniejszej CHT: 177Lu-PSMA-617 i.v.</u> raz na 6 tygodni przez 4-6 cykli [rodzaj zalecenia: oparte na dowodach, korzyści przeważają nad ryzykiem; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna] • <u>chorym należy zaproponować jako terapie dodane do ADT:</u> <ul style="list-style-type: none"> o <u>terapię o udowodnionym wpływie na przeżycie pacjentów i jakość życia chorych: octan abirateronu + prednizon</u> [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], enzalutamid [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], Ra-223 pacjentom z przerzutami do kości [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne], docetaksel + prednizon [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane], o <u>terapię o udowodnionym wpływie na przeżycie pacjentów i niejasnym wpływie na jakość życia chorych: sipuleucel-T</u> pacjentom bezobjawowym lub minimalnie objawowym [korzyści: umiarkowane; ryzyko: niskie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: umiarkowane], kabazytaksel + prednizon pacjentom z progresją podczas leczenia docetakselem [korzyści: umiarkowane; ryzyko: umiarkowane do wysokich; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowane], o <u>terapię o udowodnionym wpływie na jakość życia chorych i bez wykazanego wpływu na przeżycie pacjentów: mitoksantron + prednizon</u> [korzyści: niskie; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], o <u>terapię charakteryzującą się aktywnością biologiczną i nieznanym wpływie na przeżycie lub jakość życia: antyandrogeny</u> (np. bikalutamid, flutamid, nilutamid) [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], ketokonazol [korzyści: niskie; ryzyko: umiarkowane; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe], monitorepia GKS w niskich dawkach [korzyści: niskie; ryzyko: niskie; jakość dowodów: słaba; siła zalecenia: słabe] o <u>terapię niezalecaną: bewacyzumab</u> [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne], estramustyna [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne] i sunitynib [korzyści: brak; ryzyko: wysokie; jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silne] 	<p>netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) wyniki są spójne, bez wyjątków lub z niewielkimi wyjątkami; (3) zidentyfikowano niewielkie lub żadne obawy dotyczące jakości badania; i/lub (4) paneliści osiągnęli porozumienie. Inne istotne względy (omówione w wytycznych dot. przeglądu literatury i dot. ich analiz) mogą również uzasadniać silną rekomendację</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>umiarkowana</u> – istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenie najlepiej odzwierciedla praktykę. Jest to oparte na (1) dobrych dowodach na prawdziwy efekt netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) wyniki są spójne, z niewielkimi i/lub kilkoma wyjątkami; (3) zidentyfikowano drobne i/lub nieliczne obawy dotyczące jakości badania; i/lub (4) paneliści osiągnęli porozumienie. omówione w wytycznych dot. przeglądu literatury i dot. ich analiz) mogą również uzasadniać umiarkowaną rekomendację • <u>słaba</u> – istnieje pewna pewność, że rekomendacja oferuje aktualnie najlepszą wskazówkę dotyczące praktyki. Jest to oparte na (1) ograniczonych dowodach na istnienie prawdziwego efektu netto (np. korzyści przewyższają szkody); (2) wyniki są spójne, ale zidentyfikowano poważne wyjątki; (3) paneliści osiągnęli porozumienie. Inne istotne względy (omówione w wytycznych dot. przeglądu literatury i dot. ich analiz) mogą również uzasadniać słabą rekomendację. <p style="text-align: center;"><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>wysoka</u> – wysoka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto (tj. stosunek korzyści do szkód) i jest bardzo mało prawdopodobne, aby kolejne badania zmieniły skalę lub kierunek tego zjawiska <ul style="list-style-type: none"> • <u>średnia</u> – umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto. Jest mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły kierunek efektu netto; mogą jednak zmienić wielkość efektu • <u>niska</u> – niska pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu netto. Dalsze badania mogą zmienić albo wielkość i/lub ukierunkować ten efekt netto.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Towarzystwo/ organizacja (publikacja)	Terapie zalecane	Poziom dowodów / siła rekomendacji
French Urology Association Cancer Committee (CCAFU 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym leczonym wyłącznie ADT na etapie mHSPC: NHA lub docetaksel</u> • <u>chorym leczonym ADT i NHA (apalutamidem / enzalutamidem / octanem abirateronu) na etapie mHSPC: docetaksel lub olaparyb</u> • <u>chorym leczonym ADT i docetakselem (maksymalnie 6 cykli) na etapie mHSPC: NHA</u> • <u>chorym leczonym ADT i docetakselem (maksymalnie 6 cykli) i NHA (skojarzeniem abirateronu + prednizon lub darolutamidem) na etapie mHSPC: kabazytaksel lub olaparyb lub 177Lu-PSMA-617</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • niewystarczająca – dowody są niewystarczające, aby rozpoznać prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć lepszych informacji. Zaleca się korzystanie z opinii ekspertów jest uzasadnione, podjąć decyzję związaną z tym tematem
American Urological Association, American Society for Radiation Oncology i Society of Urologic Oncology (AUA/SUO 2023; AUA/ASTRO/SUO 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>chorym z nowozdiagnozowanym mCRPC: kontynuacja ADT z dodaniem octannu abirateronu + prednizon</u> [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna], <u>docetakselu</u> [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] lub <u>enzalutamidu</u> [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna] • <u>chorym bezobjawowym lub minimalnie objawowym: sipuleucel-T</u> [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa] • <u>chorym z przerzutami do kości i bez jakichkolwiek przerzutów trzewnych lub z limfadenopatią >3 cm: Ra-223</u> [poziom dowodów: B; rekomendacja: silna] • <u>chorym leczonym wcześniej CHT docetakselem z/bez wcześniejszego leczenia octanem abirateronu + prednizon lub enzalutamidem w leczeniu CRPC: kabazytaksel</u> [poziom dowodów: B; rekomendacja: warunkowa] • <u>chorym z potwierdzoną lub podejrzaną mutacją zarodkową lub somatyczną HRR: PARPi</u> lub alternatywnie <u>CHT opartą na platynie</u> u pacjentów u których nie można zastosować lub nie ma dostępu do leczenia PARPi [poziom dowodów: C; rekomendacja: umiarkowana] • <u>chorym z progresją po leczeniu docetakselem i ARNI, z ekspresją znakowanego antygenu błonowego specyficznego dla komórek gruczołu krokowego (PSMA) w badaniu PET należy zaoferować terapię radioligandem 177Lu-PSMA-617</u> [poziom dowodów: A; rekomendacja: silna] 	<p style="text-align: center;"><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna – zastosowanie rekomendacji wpływa w sposób znaczący na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta, • umiarkowana – zastosowanie rekomendacji wpływa przeciętnie na korzyści/ryzyka związane ze stanem pacjenta • warunkowa – zastosowanie rekomendacji nie jest poparte bezpośrednią przewagą korzyści lub ryzyk związanych ze stanem pacjenta lub gdy występuje silne zróżnicowanie stosunku korzyści/koszty zastosowanej technologii <p style="text-align: center;"><u>Siła dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A – rekomendacja oparta o dowody silne lub o umiarkowanej sile • B – rekomendacja poparta słabymi, niepewnymi badaniami, ale dodatkowa ewidencja prawdopodobnie bez wpływu na wynik • C – rekomendacja poparta słabymi dowodami, dodatkowa ewidencja z dużym prawdopodobieństwem może wpłynąć na decyzję rekomendacją

* rekomendacja kategorii 2B w przypadku pacjentów z przerzutami trzewnymi;

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- 1 można rozważyć abirateron innej formulacji (z ang. *fine-particle abiraterone*);
- 2 pomimo, że u większości pacjentów bezobjawowych nie stosuje się CTH korzyści w zakresie przeżycia odnotowane dla docetakselu odnoszą się zarówno do chorych bez jak i z objawami choroby; z tego względu docetaksel może być rozważony u chorych z oznakami szybkiej progresji lub z przerzutami trzewnymi pomimo braku objawów;
- 3 rekomendowany w leczeniu pacjentów z objawowymi przerzutami do kości; leku nie należy stosować w skojarzeniu z docetakselem ani żadną inną terapią systemową z wyjątkiem ADT i nie powinien być stosowany u chorych z przerzutami trzewnymi;
- 4 skojarzenie stanowiące opcję leczenia chorych z patogennymi mutacjami genów *BRAC1* lub *BRAC2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie otrzymywali do tej pory leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji i którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC;
- 5 rekomendowany w leczeniu pacjentów bezobjawowych lub minimalnie objawowych, bez przerzutów do wątroby, z oczekiwaną długością życia >6 mies. i stanem sprawności wg ECOG 0-1; nie odnotowano korzyści z tej terapii u chorych z przerzutami trzewnymi i w tego względu obecnie nie jest on zalecany w tej grupie pacjentów; nie zaleca się również zastosowania u chorych z rakiem neuroendokrynnym gruczołu krokowego (NEPC; z ang. *neuroendocrine prostate cancer*) i rakiem drobnokomórkowym (z ang. *small cell*);
- 6 w postaci pojedynczej tabletki, zalecane jako opcja leczenia dla chorych na mCRPC z mutacjami genów *BRAC1* lub *BRCA2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) którzy nie byli do tej pory leczeni w ramach terapii mCRPC, zależnie od terapii zastosowanych na wcześniejszych etapach choroby. Zastosowanie skojarzenia niraparyb/octan abirateronu u pacjentów stosujących uprzednio leki hormonalne nowej generacji jest kontrowersyjne z uwagi na fakt, że korzyści z zastosowania tego skojarzenia vs zastosowania wyłącznie PARPi nie zostały wykazane, przy czym wystąpienie odpowiedzi na leczenie jest prawdopodobne (*likely*). Możliwe jest zastosowanie skojarzenia octanu abirateronu w postaci *fine particle formulation* z niraparybem w postaci tabletek zamiast skojarzenia w postaci pojedynczej tabletki.
- 7 skojarzenie kabazytaksel 20 mg/m³ + karboplatyna AUC 4mg/ml w osłonie czynnika wzrostu (GF; z ang. *growth factor*) może być rozważone u pacjentów w dobrym stanie sprawności (*fit*) z PC o agresywnym przebiegu (przerzuty trzewne, niskie PSA i duża masa guza [*bulky disease*], wysokie LDH, wysoki poziom antygenu rakowo- płodowego [CEA; z ang. *carcinoembryonic antigen*], lityczne przerzuty do kości, rozpoznanie histologiczne NEPC) lub niekorzystne podłoże genetyczne (zmiany w ≥2 genach spośród: *PTEN*, *TP53* i *RB1*);
- 8 rekomendowany w ramach leczenia paliatywnego dla pacjentów, którzy nie tolerują innego leczenia;
- 9 rekomendowany u chorych z mutacjami linii zarodkowej i/lub somatycznej w genach HRR (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* lub *RAD54L*) otrzymujących uprzednio leczenie ADT; należy jednak zauważyć, że o skuteczność terapii wnioskowano w oparciu o wyniki uzyskane w kohortach pacjentów z ≥1 zmianą w obrębie genów *BRCA2*, *BRCA1* lub *ATM*, a zwłaszcza wśród pacjentów z mutacjami genów *BRCA2* lub *BRCA1*, jako wynik analizy eksploracyjnej; z tego względu może występować heterogeniczność odpowiedzi na leczenie olaparybem u pacjentów z mutacjami w genach innych niż *BRCA*;
- 10 rekomendowany pacjentom z mutacjami linii zarodkowej i/lub somatycznej w genach *BRCA2* lub *BRCA1*, którzy otrzymywali wcześniej ADT i CTH opartą na taksanach; w przypadku gdy pacjenci nie kwalifikują się do CTH (*not fit*) należy rozważyć podanie rupakaryb nawet jeśli CTH nie była podana;
- 11 rekomendowany u pacjentów z ≥1 zmianą z ekspresją PSMA i/lub chorobą przerzutową z dominującą w obrazie ekspresją PSMA i u chorych z brakiem ekspresji PSMA, którzy byli wcześniej leczeni ADT i CTH opartą na taksanach;
- 12 rekomendowany pacjentom z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H; z ang. *microsatellite instability-high*), z zaburzeniami w MMR (dMMR; z ang. *deficient mismatch repair*) lub wysoką liczbą mutacji w komórkach nowotworowych (TMB; z ang. *tumor mutational burden*) ≥ 10 mut/Mb (z ang. *mutations/megabase*).

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

2.8.2 Finansowanie leczenia raka gruczołu krokowego

Leczenie finansowane w ramach katalogu chemioterapii i listy aptecznej

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia wśród leków finansowanych ze środków publicznych z katalogu C „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” znajdują się: *abirateroni acetatas, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum, bicalutamidum* (MZ 30/08/2023).

Leczenie octanem abirateronu może być prowadzone w ramach terapii pacjentów z nowotworem złośliwym gruczołu krokowego w przypadkach określonych zgodnie z załącznikami C.87.a. albo C.87.b. do Obwieszczenia MZ:

- C.87.a:
 - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona ≥ 8 , obecność ≥ 3 przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprywacji androgenowej albo
 - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprywacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie albo
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel,
- C.87.b:
 - leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprywacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel albo
 - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 mies.).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

W ramach katalogu A1 „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” refundacją objęty jest *degarelixum*, *flutamidum*, *goserelinum*, *leuprorelinum* oraz *triptorelinum* (MZ 30/08/2023).

Leczenie finansowane w ramach programu lekowego

Polscy chorzy na raka gruczołu krokowego mają dostęp do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 30/08/2023). W ramach programu tego finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji: apalutamid, darolutamid, enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb i dichlorek radu Ra-223. Szczegółowy opis programu lekowego oraz finansowania substancji czynnych w nim ujętych zamieszczono odpowiednio w załącznikach 10.3 i 10.5.

W leczeniu mCRPC finansowane są enzalutamid, kabazytaksel, olaparyb oraz dichlorek radu Ra-223. Najważniejsze kryteria dotyczące leczenia wymienionymi substancjami podsumowano w tabeli poniżej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Tabela 21. Kryteria kwalifikacji do leczenia substancjami czynnymi refundowanymi dla chorych na mCRPC w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 30/08/2023).

	enzalutamid	kabazytaksel	olaparyb	dichlorek Ra-223
wiek	≥ 18 lat			
stan sprawności wg ECOG	0-1 w przypadku leczenia enzalutamidem mCRPC przed podaniem docetakselu lub 0-2 według ECOG w przypadku leczenia enzalutamidem po podaniu docetakselu	0-2	0-2	0-2
rozpoznanie	histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza			
stadium zaawansowania	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami			
def. oporności na kastrację	• stężenie testosteronu w surowicy wynoszące ≤50 ng/dl (tj. ≤1,7 nmol/l lub mniej)			
def. progresji choroby	• 3 kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczonego w ≥ tyg. odstępach, z 2 wzrostami o ≥50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml <u>lub</u>		• progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych	
wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) – wymagane jest niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego ¹ <u>lub</u> po zastosowaniu docetakselu • niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu 	• po zastosowaniu docetakselu	• progresja podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji ⁴	<ul style="list-style-type: none"> • uprzednim zastosowanie ≥2 linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie 2 linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia) • niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

	enzalutamid	kabazytaksel	olaparyb	dichlorek Ra-223
dodatkowe kryteria wspólne dla wszystkich leków	<ul style="list-style-type: none"> • adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL • brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL • nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii • nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem • brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego 			<ul style="list-style-type: none"> • niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH)
dodatkowe kryteria specyficzne dla leku		<ul style="list-style-type: none"> • aktywność AspAT < 1,5 × GGN ² • stężenie bilirubiny całkowitej w GN ³ 	<ul style="list-style-type: none"> • obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>; • u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL ⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności ≥6 przerzutów do kości ⁶ • nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze ≤3 cm w osi krótkiej • u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlokiem radu-223 • bóle kostne wymagające leczenia ⁷ • nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii ⁸ • nieobecność schorzeń współistniejących ⁹

1 dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości;

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

- 2 w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL;
- 3 w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość GGN, ale nie jest większe niż $3 \times$ GGN, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza $3 \times$ GGN;
- 4 możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii;
- 5 nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;
- 6 w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntygrafia, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;
- 7 wymagające a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;
- 8 leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego;
- 9 jakiegokolwiek z następujących: a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, d) zespół mielodysplastyczny, e) problemy z utrzymaniem stolca.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Pomimo znaczącego postępu związanego z udostępnieniem leków antyandrogenowych nowej generacji oraz wydłużenia czasu przeżycia i poprawy jakości życia pacjentów związanej z zastosowaniem leczenia ARPIs **prognozy dla chorych na mCRPC są wciąż złe, w związku z czym pacjenci wciąż oczekują na nowe opcje terapeutyczne**. Wykazano, że chorzy leczeni w ramach pierwszej linii leczenia mCRPC obawiają się progresji choroby i wymieniają jej opóźnienie jako podstawową determinantę jakości życia. Istotne jest jednak dla nich również zapewnienie możliwe długiego czasu do pojawienia się lub progresji zmian w kościach i konieczności zastosowania radioterapii oraz zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych czy zmęczenia wpływających negatywnie na jakość życia (*George 2023*). Z tego względu celowe jest udostępnienie już w pierwszej linii leczenia mCRPC terapii znamienne poprawiającej wyniki kliniczne i parametry typu PROs, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Uszkodzenia genów związanych z naprawą DNA za pomocą rekombinacji homologicznej (HRR) wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe. Wśród puli genów HRR należy wskazać występujące w 10-12% przypadków raka gruczołu krokowego uszkodzenie genów *BRCA 1/2* (somatyczne i/lub germinalne), które szczególnie niekorzystnie wpływają na przebieg choroby. U nosicieli mutacji *BRCA2* ryzyko względne wystąpienia raka gruczołu krokowego wzrasta od 2,2- do 8,6 razy w porównaniu do osób bez mutacji (*Hankey 1999, Delongchamps 2006, Li 2022, Nyberg 2022*). Ponadto w przypadku *BRCA2* badania retrospektywne wskazują, że rak występuje we wcześniejszym wieku, z wyższą punktacją w skali Gleasona, wyższym stopniem zajęcia węzłów chłonnych, występowaniem przerzutów odległych w momencie diagnozy oraz wyższą śmiertelnością związaną z rakiem gruczołu krokowego (*Castro 2015, Agalliu 2009, Mitra 2008, Tryggvadóttir 2007, Narod 2008, Nyberg 2020, Edwards 2010*). Podobnie w przypadku nosicieli mutacji *BRCA1* ryzyko raka gruczołu krokowego jest zwiększone nawet 3,7-krotnie (*Leongamornlert 2012*) i są obecne dowody na bardziej agresywny przebieg choroby nowotworowej przy takim podłożu molekularnym (*Castro 2013, Gallagher 2010*).

Opcje leczenia dla pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* przed wprowadzeniem inhibitorów PARP były znacznie ograniczone i obejmowały głównie CHT lub leki hormonalne nowej generacji. Z tego względu **prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie u pacjentów z tymi mutacjami z zastosowaniem dostępnych terapii jest niskie, a prognozy bardzo złe – dochodzi do szybszej progresji choroby (w ciągu około 1,5 roku) i wcześniejszych zgonów (przeżycie całkowite < 3 lat) w porównaniu do pacjentów bez mutacji genów HRR** (*Annala 2017, Annala 2018, Castro 2015, Castro 2019, Na 2017*). Z uwagi na brak

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

możliwości szerokiego dostępu do testowania mutacji *BRCA1/2* wszyscy pacjenci z mCRPC leczeni są według tego samego algorytmu leczenia, obejmującego terapie standardowe, przy czym wiadomo, że leczenie to nie jest skuteczne w tej grupie pacjentów. Wybór właściwej terapii I linii jest szczególnie istotny, gdyż tylko około 40-50% pacjentów otrzyma II linię leczenia (George 2020, Thurin 2022). Niezaspokojoną potrzebą wśród pacjentów na mCRPC pozostaje wykrywanie mutacji *BRCA1/2* na możliwie wczesnym etapie choroby i udostępnienie tej grupie chorych jedynej dedykowanej im terapii oddziałującej na te mutacje poprzez więcej niż jeden szlak onkogenny.

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

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lek Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i [lub] somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia (ChPL Akeega 2023).

Wnioskowany program lekowy dedykowany jest chorym na **opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami**, gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie. Kwalifikowani do niego będą zgodnie z kryteriami ogólnymi:

- pacjenci dorośli (wiek \geq 18 lat)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- z histologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego stercza
- w stanie sprawności 0-1 według ECOG
- z adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)
- z brakiem przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL
- z nieobecnością schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii
- z nieobecnością innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem oraz
- z brakiem rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego,

oraz zgodnie z kryteriami szczegółowymi:

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

Wnioskowane kryteria programu lekowego są spójne z formułą prezentowaną dla innych leków w programie lekowym, zawierają się w kryteriach rejestracyjnych i służą ich uszczegółowieniu.

4 Liczebność populacji docelowej

4.1 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym projektem programu lekowego, do terapii niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem włączani będą pacjenci, u których nie stosowano wcześniej leków hormonalnych nowej generacji. Wynika z tego, że produkt leczniczy Akeega może być zastosowany u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia NHG na etapie mCRPC oraz u pacjentów, którzy otrzymywali NHG na etapie nmCRPC i mHSPC.

4.1.1 Pacjenci nieleczeni wcześniej hormonoterapią nowej generacji

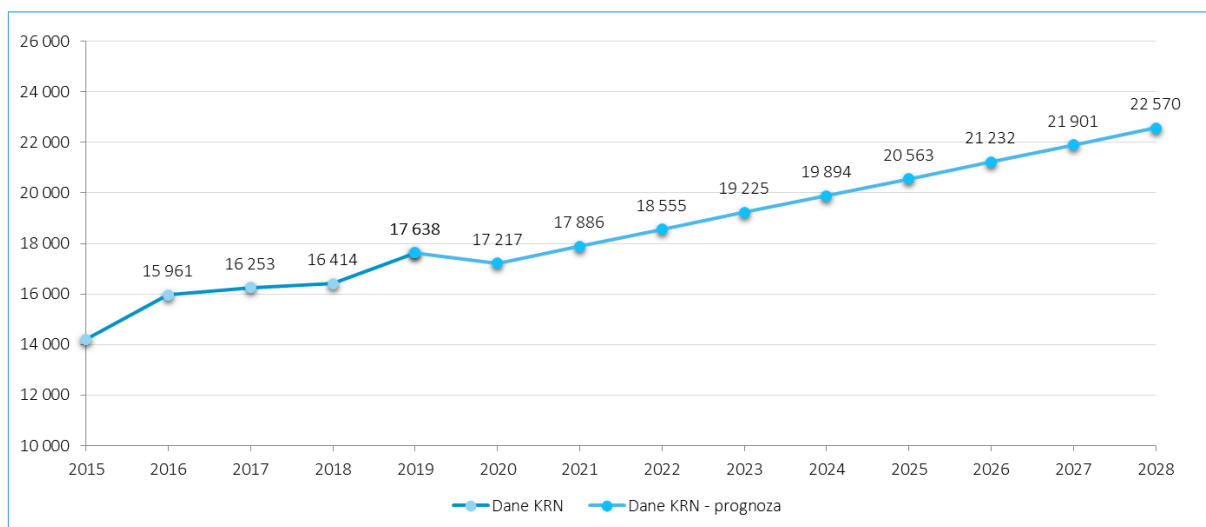
Liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego (C.61) w Polsce

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

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

Zapadalność raportowana przez KRN oznacza liczbę unikalnych pacjentów, którzy zgodnie z bazą Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowali na raka gruczołu krokowego (kod ICD C.61) w danym roku (najnowsze dane dostępne dla 2019 r.). Do danych KRN pochodzących z lat 1999-2019 dopasowano model regresji liniowej, po czym ekstrapolowano dane o zachorowalności w latach 2020-2028 (zob. Wykres 2.) obejmujących horyzont analizy (planowane rozpoczęcie refundacji styczeń 2025 r.).

Wykres 2. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – na podstawie danych KRN.



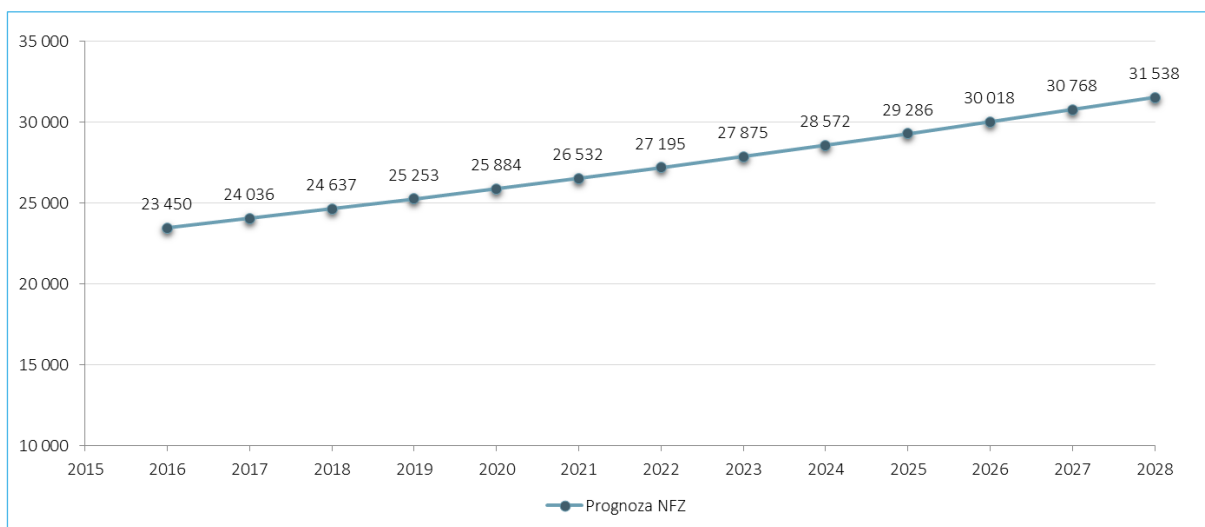
Prognozowana wg danych KRN liczba nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2025-2026 w Polsce wyniesie kolejno 20 563 i 21 232.

Kolejnym źródłem danych dotyczących zapadalności na raka płuca w Polsce jest prognoza wykonana na podstawie rzeczywistych danych NFZ przedstawionych w ramach projektu Mapy Potrzeb Zdrowotnych opublikowanych w 2018 r. (*MPZ 2018*). Raportowana w nich rejestrowana zapadalność na RGK dotyczy roku 2016. Dane te odnoszą się do liczby unikalnych pacjentów, którzy w 2016 roku po raz pierwszy pojawili się w systemie NFZ z rozpoznaniem ICD-10: C.61. Zapadalność obliczono na podstawie danych NFZ z lat 2009-2017. Pacjenta pojawiającego się w systemie sprawozdawczości NFZ uznawano za nowego pacjenta (pacjenta pierwszorazowego), jeżeli wystąpił z danym rozpoznaniem po raz pierwszy w roku 2016. W przypadku rozpoznania C.61 każde pierwsze pojawienie się pacjenta w systemie traktowano jako zachorowanie. Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w opracowaniu „Mapy potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii”, zapadalność rejestrowana dla nowotworu gruczołu krokowego w roku 2016 wyniosła 23 450 przypadków w Polsce (*MPZ 2018*). Na podstawie raportowanych rok do roku danych o zapadalności na RGK w bazie NFZ stwierdzono, że co roku zapadalność na raka gruczołu krokowego wzrasta o 2,5%. W związku z powyższym dane pochodzące z Map Potrzeb Zdrowotnych ekstrapolowano na lata 2017-2028 (zob. Wykres 3.).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Wykres 3. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce – na podstawie danych MPZ 2018.



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

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

W związku z niepewnością oszacowania zachorowalności na RGK w Polsce, w wariantach podstawowym i wariantach dodatkowych analizy wpływu na budżet płatnika postanowiono wykorzystać średnią liczbę pacjentów raportowanych z obu źródeł. Poniżej (Wykres 4, Tabela 22) przedstawiono oszacowaną zachorowalność na RGK w Polsce w latach 2024-2026.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Wykres 4. Prognozowana liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce.

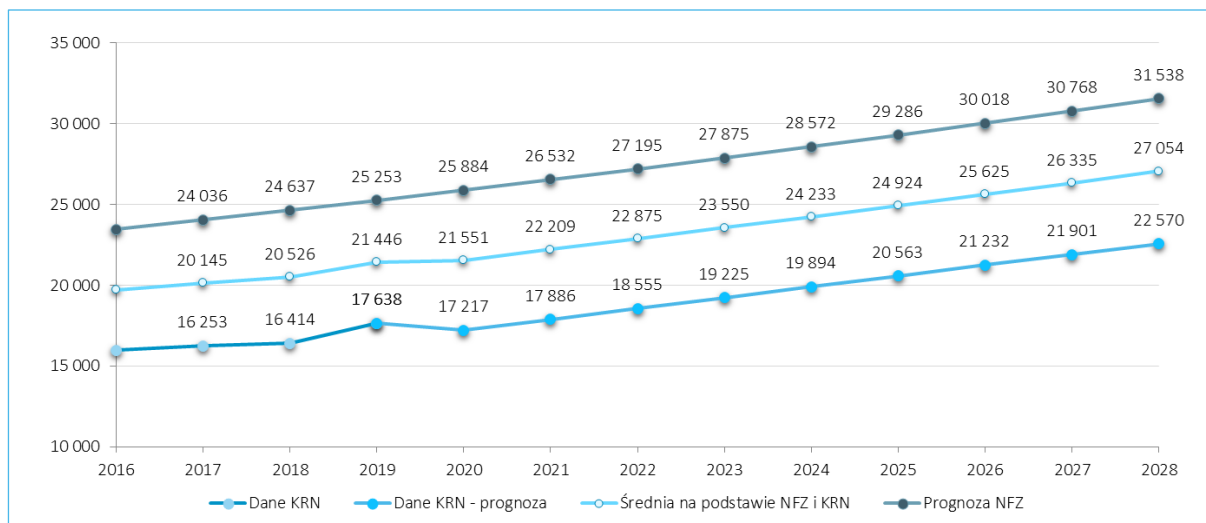


Tabela 22. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2023-2026.

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

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

Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC

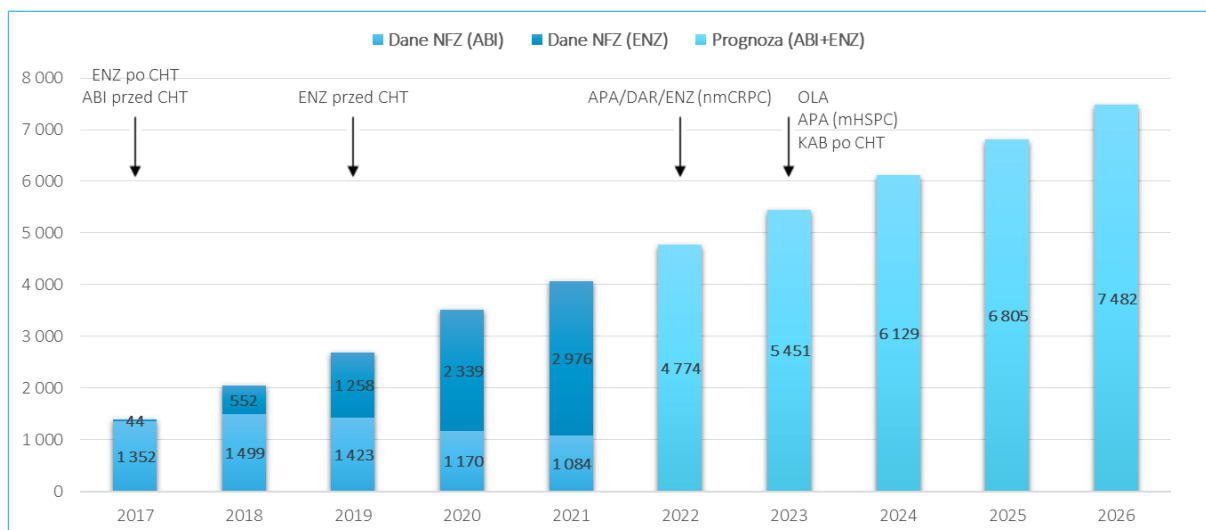
Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem oraz badaniem rejestracyjnym *MAGNITUDE* do leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu włączani byli pacjenci, u których stwierdzono histologiczne rozpoznanie raka gruczołu stercza w stadium oporności na kastrację, z progresją choroby określoną badaniami stężenia PSA. Obecnie w ramach polskiego programu lekowego B.56. pacjenci w stadium mCRPC mogą otrzymywać leczenie enzalutamidem, dichlorkiem radu Ra²²³, kabazytaksemem oraz olaparybem (od 1 marca 2023 roku). Dostępne dane NFZ obejmują okres do końca 2021 r., czyli sprzed obowiązywania decyzji o refundacji kabazytakselu oraz olaparybu. W związku z powyższym w celu oszacowania liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego z w stadium mCRPC posłużono się danymi NFZ o liczbie pacjentów otrzymujących terapie enzalutamidem oraz octanem abirateronu. Do ekstrapolacji danych na kolejne lata dane dla enzalutamidu oraz AA zsumowano, po czym dopasowano

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

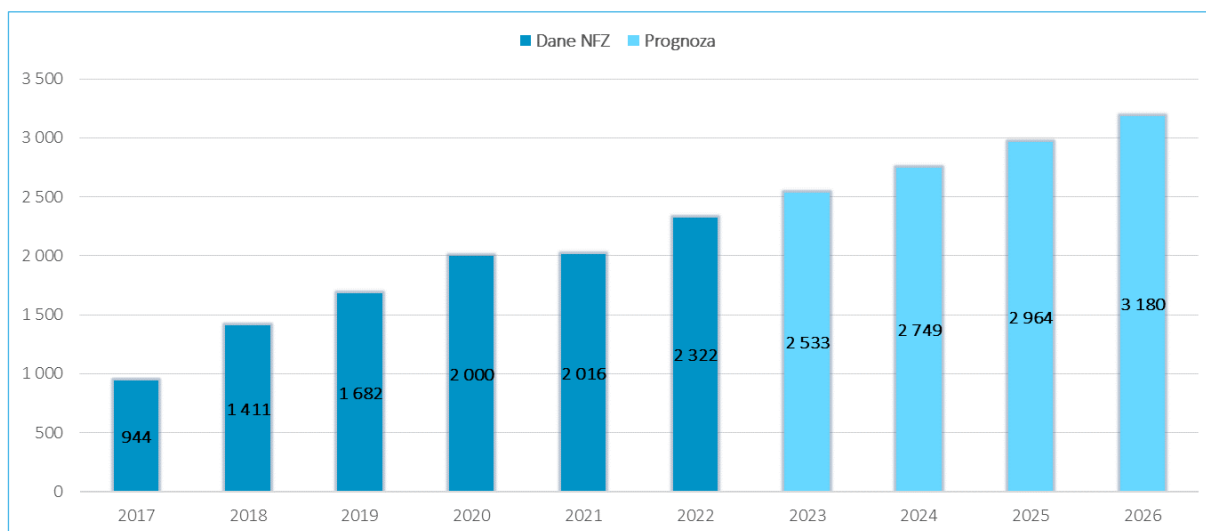
model regresji logarytmicznej (liczba pacjentów = $1\,370\,093 \times \ln(\text{rok}) - 1\,042\,161$, $R^2 = 0,997$). Zebrane dane przedstawiono na poniższym wykresie.

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



Liczebności opublikowane przez NFZ dotyczą zarówno nowych pacjentów w programie lekowym jak i pacjentów kontynuujących leczenie. Z tego względu bezpośrednie wykorzystanie danych zamieszczonych na *statystyki.nfz.gov.pl* może prowadzić do przeszacowania prognoz dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem mCRPC w kolejnych latach. Dlatego wykorzystano szczegółowe dane o narastającej liczbie pacjentów w każdym miesiącu obowiązywania decyzji refundacyjnej, dzięki czemu obliczono liczbę nowych pacjentów leczonych octanem abirateronu i enzalutamidem w każdym miesiącu jako różnicę między kolejnymi miesiącami, a następane uzyskane wyniki zsumowano dla każdego roku. Uzyskane wyniki wraz z ekstrapolacją liniową (liczba pacjentów = $258 \times \text{rok} - 519\,003$; $R^2 = 0,948$) na kolejne lata przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Liczba nowych pacjentów leczonych z powodu mCRPC w ramach programu lekowego B.56 (statystyki.nfz.gov.pl).



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

Liczebność pacjentów, u których chemioterapia nie jest wskazana

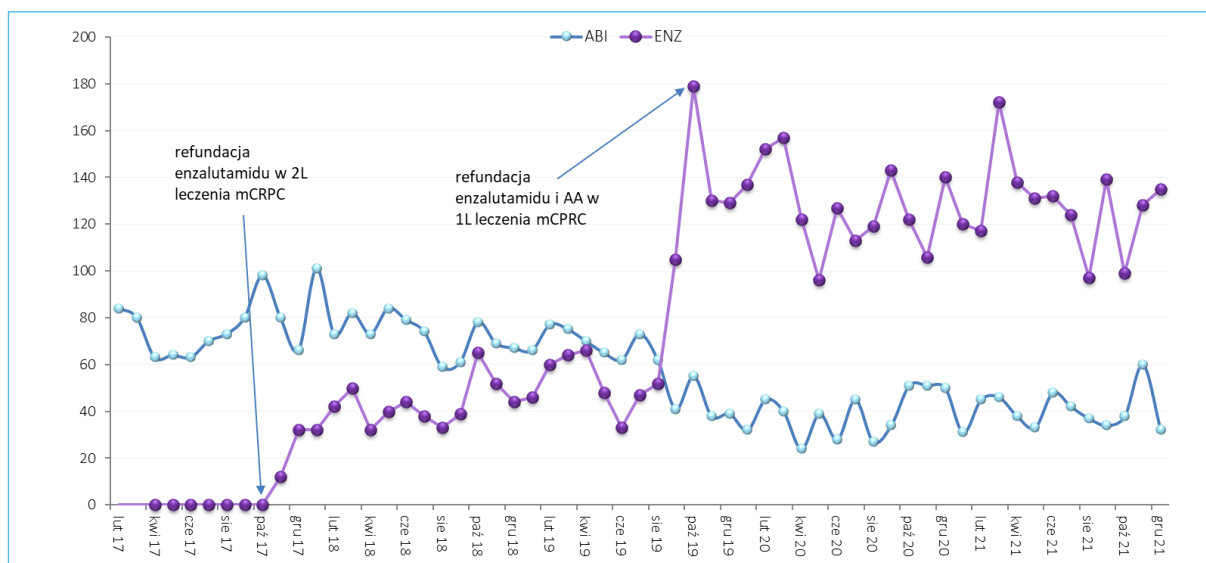
W celu ustalenia faktycznej liczby pacjentów leczonych w pierwszej linii leczenia mCRPC (przed zastosowaniem chemioterapii) w ramach programu lekowego prześledzono zmiany zachodzące w kryteriach włączenia do programu na przestrzeni lat.

Wykres 7. przedstawia liczebność pacjentów leczonych octanem abirateronu oraz enzalutamidem w rozbiciu na dane miesięczne.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Wykres 7. Liczebność pacjentów leczonych AA i enzalutamidem w ramach programu lekowego B.56. (statystyki.nfz.gov.pl).



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

Liczebność pacjentów z obecnością mutacji BRCA1/2

Jednym z kluczowych kryteriów włączenia chorych do wnioskowanego programu lekowego jest stwierdzenie obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej i/lub somatycznej)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

w genie BRCA1 lub BRCA2. Udział chorych, u których stwierdzono wystąpienie mutacji BRCA1/2 określono na podstawie badań odnalezionych w wyniku szybkiego przeglądu literatury. Zestawione dane zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Udział chorych na mCRPC z obecnością mutacji genu BRCA1/2.

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

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

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

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

Liczebność pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Liczebność populacji docelowej

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

Tabela 24. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy.

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

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

4.1.2 Pacjenci leczenia wcześniej hormonoterapią nowej generacji

Liczebność nowych pacjentów otrzymujących leczenie hormonalne na etapie nmCRPC lub mHSPC

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

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

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

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

Tabela 25. Oszacowanie ceny jednostkowej apalutamidu i darolutamidu.

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

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

Następnie na podstawie danych raportowanych przez DGL obliczono liczbę miligramów apalutamidu i darolutamidu zrefundowanych w ramach programu lekowego B.56. Uzyskane wyniki posłużyły do obliczenia liczby pacjentów leczonych daną substancją czynną w miesięcznych okresach czasu. Na potrzeby obliczeń przyjęto założenie, że leczenie apalutamidem i darolutamidem przebiega zgodnie z planowanym dawkowaniem uwzględnionym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (apalutamid podawany jest w dawce 240 mg co 24 godziny, natomiast darolutamid dawowany jest 2 razy dziennie w dawce 600 mg) (*MZ 20/06/2023*). Zestawione dane oraz obliczoną liczbę pacjentów leczonych w każdym miesiącu przedstawia Tabela 26.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

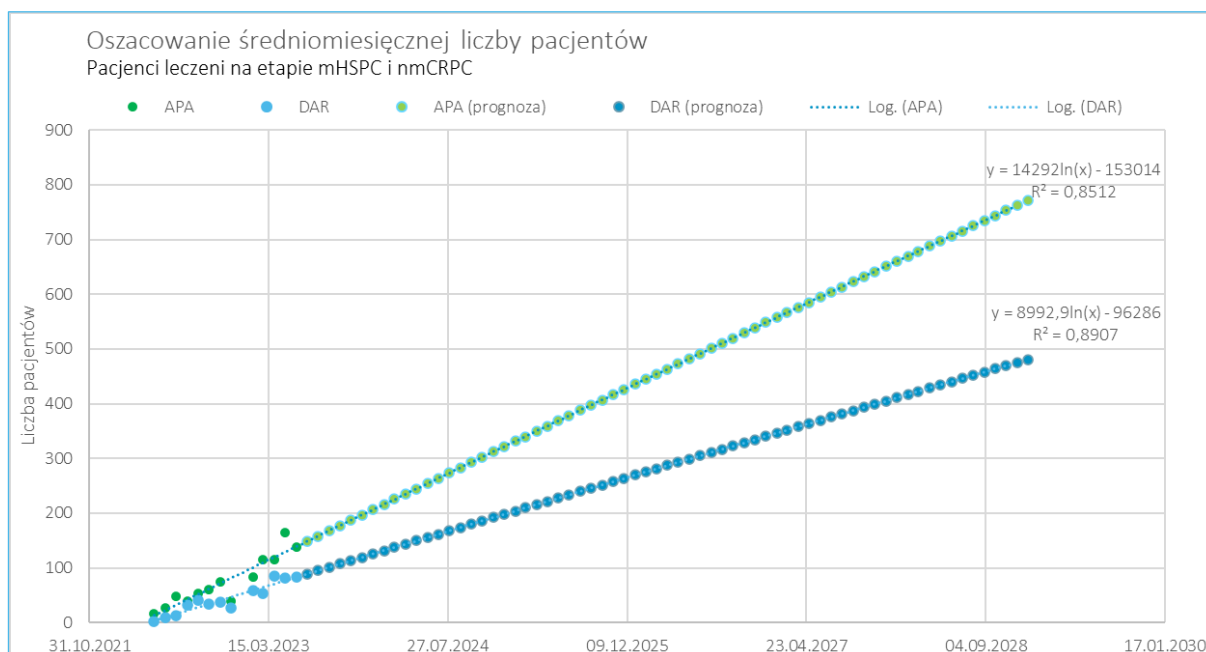
w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, u których nie jest wskazana chemioterapia

Tabela 26. Refundacja i liczba pacjentów leczonych apalutamidem oraz darolutamidem z powodu mHSPC i nmCRPC.

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

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

Wykres 8. Oszacowanie liczby pacjentów leczonych apalutamidem i darolutamidem z powodu nmCRPC i mHSPC.



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

Kolejnym krokiem było oszacowanie liczby pacjentów leczonych enzalutamidem z powodu nmCRPC. ■

■
■
■. Uzyskane dane

przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Częstości stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z nmCRPC z rejestru IQVIA.

Kraj	Apalutamid	Darolutamid	Enzalutamid
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Na podstawie [REDAKTOWANE] o częstości stosowania apalutamidu i enzalutamidu obliczono stosunek stosowania ENZ do APA ([REDAKTOWANE]). Następnie uzyskany współczynnik odniesiono do obliczonej liczby pacjentów leczonych apalutamidem, dzięki czemu obliczono liczebność pacjentów chorych na nmCRPC leczonych enzalutamidem. Liczby pacjentów leczonych apalutamidem, darolutamidem i enzalutamidem w kolejnych latach zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 28. Liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu nmCRPC lub mHSPC.

Schemat	2025	2026
Apalutamid	■	■
Darolutamid	■	■
Enzalutamid	■	■

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

Tabela 29. Odsetek nowych pacjentów wśród wszystkich pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji.

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

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Uzyskany odsetek odniesiono do wcześniej obliczonej liczby pacjentów leczonych NGH. Wyniki zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 30. Liczba nowych pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu mHSPC lub nmCRPC.

Schemat	2025	2026
Apalutamid	■	■
Darolutamid	■	■
Enzalutamid	■	■
łącznie	■	■

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

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

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

Tabela 31. Częstość występowania progresji choroby w trakcie terapii NGH.

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

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

Liczebność pacjentów z obecnością mutacji BRCA1/2

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

Tabela 32. Udział chorych z obecnością mutacji genu BRCA1/2.

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

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

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

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Liczebność pacjentów z wykrytą mutacją BRCA1/2

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

Liczebność populacji docelowej

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

Tabela 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy.

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

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

5 Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Lek Akeega został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 19 kwietnia 2023 r. we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia (KE Akeega 2023).

Akeega to połączenie niraparybu – inhibitora (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu) – inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów *HRR* (ChPL Akeega 2023). U chorych na mCRPC zmiana genu DDR/HRR (np. genów *BRCA 1/2*) indukuje zależność od polimerazy poli(adenozynodifosforanu-rybozy) (PARP)-1 w zakresie naprawy DNA, co prowadzi do śmierci komórek nowotworowych, gdy PARP-1 jest hamowany. Ta syntetyczna śmiertelność stanowi uzasadnienie dla stosowania inhibitorów PARP (Teyssonneau 2021). Zastosowanie inhibitora receptora androgenowego nowej generacji powoduje zahamowania transkrypcji genów *HRR*, dzięki czemu zwiększa się wrażliwość na inhibitory PARP (Clarke 2022).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19.04.2023 r. (*ChPL Akeega 2023*).

Tabela 34. Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu).

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	
Zagadnienia rejestracyjne-	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1722/001 EU/1/23/1722/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 19.04.2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.04.2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XK
Dostępne preparaty	Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> <i>Niraparyb</i>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczność indukowana niraparybem może wiązać się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zwiększonym tworzeniem kompleksów PARP-DNA, co prowadzi do uszkodzenia DNA, apoptozy i śmierci komórki.

Octan abirateronu

Octan abirateronu jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykoidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4 ChPL).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. luteinising hormone releasing hormone, LHRH) lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Rezultat działania farmakodynamicznego

Octan abirateronu

Abirateron zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów.

Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie niraparybu i abirateronu nie ma wpływu na ekspozycję poszczególnych substancji. AUC i C_{max} są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg/500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników, w porównaniu do odpowiednich ekspozycji w monoterapii.

Wchłanianie

Akeega

U pacjentów z mCRPC, w warunkach na czczo i na zmodyfikowanym czczo, po podaniu wielokrotnych dawek tabletek Akeega, maksymalne stężenie w osoczu było osiągnięte w ciągu mediany 3 godzin dla niraparybu i mediany 1,5 godziny dla abirateronu.

W badaniu względnej biodostępności, maksymalna (C_{max}) i całkowita (AUC_{0-72h}) ekspozycja na abirateron u pacjentów z mCRPC (n=67) leczonych tabletkami powlekanymi Akeega o mniejszej mocy (2 x 50 mg/500 mg) była odpowiednio o 33% i 22% większa w porównaniu z ekspozycją u pacjentów (n=67) przyjmujących pojedyncze leki (100 mg niraparybu w kapsułkach i 4 x 250 mg octanu abirateronu w tabletkach) (patrz punkt 4.2). Zmienność międzyosobnicza (%CV) ekspozycji wynosiła odpowiednio 80,4% i 72,9%. Ekspozycja na niraparyb była porównywalna pomiędzy tabletkami powlekanymi Akeega o mniejszej mocy i pojedynczymi produktami.

Niraparyb

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Bezwzględna dostępność biologiczna niraparybu wynosi około 73%. Niraparyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednakże, ze względu na jego wysoką przyswajalność i biodostępność, ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi hamującymi te transportery jest mało prawdopodobne.

Octan abirateronu

Octan abirateronu jest szybko przekształcany w warunkach *in vivo* do abirateronu (patrz punkt 5.1). Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [C_{max}] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie octanu abirateronu z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego octanu abirateronu nie wolno przyjmować razem z jedzeniem.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pozorna objętość dystrybucji niraparybu i abirateronu wynosiła, odpowiednio, 1117 l i 25 774 l, co świadczy o szerokiej dystrybucji pozanaczyniowej.

Niraparyb

Niraparyb wiązał się umiarkowanie z białkami w ludzkim osoczu (83,0%), głównie z albuminami surowicy.

Octan abirateronu

Wiązanie 14C abirateronu z białkami osocza w ludzkim osoczu wynosi 99,8%.

Metabolizm

Niraparyb Niraparyb jest metabolizowany głównie przez karboksylesterazy (CE), tworząc główny nieaktywny metabolit, M1. W badaniu bilansu masy, M1 i M10 (powstałe następnie glukuronidy M1) były głównymi krążącymi metabolitami. Nie ustalono potencjału hamowania CYP3A4 na poziomie jelitowym przy odpowiednich stężeniach niraparybu. Niraparib słabo indukuje CYP1A2 w dużych stężeniach w warunkach *in vitro*.

Octan abirateronu

Po doustnym podaniu znakowanego octanu 14C-abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany przez karboksylesterazy do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Abirateron jest substratem CYP3A4 i sulfotransferazy 2A1 (SULT2A1). Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy. Abirateron jest inhibitorem enzymów metabolizujących leki w wątrobie- CYP2D6 i CYP2C8 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Eliminacja

Akeega

Średnie t_{1/2} niraparybu i abirateronu podawanych w skojarzeniu wynosiły, odpowiednio, około 62 godziny i 20 godzin, a pozorne CL/F niraparybu i abirateronu wynosiły, odpowiednio, 16,7 l/h i 1673 l/h, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u osób z mCRPC.

Niraparyb

Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Niraparyb jest eliminowany głównie drogą wątrobowo-żółciową i nerkową. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg [¹⁴C]-niraparybu, średnio 86,2% (zakres 71% do 91%) dawki zostało odzyskane w moczu i kale w ciągu 21 dni. Odzysk radioaktywny w moczu stanowił 47,5% (zakres 33,4% do 60,2%), a w kale 38,8% (zakres 28,3% do 47,0%) dawki. W zbiorczych próbkach zebranych w ciągu sześciu dni, 40,0% dawki zostało odzyskane w moczu głównie w postaci metabolitów, a 31,6% dawki zostało odzyskane w kale głównie w postaci niezmienionego niraparybu. Metabolit M1 jest substratem układu Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 i 2.

Octan abirateronu

Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu ¹⁴C-abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej jest odzyskiwane w kale, a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio, około 55% i 22% podanej dawki).

Wpływ niraparybu lub abirateronu na transportery:

Niraparyb słabo hamuje glikoproteinę P (P-gp) z IC₅₀=161 μM. Niraparyb jest inhibitorem BCRP, transportera kationów organicznych 1 (OCT1), MATE-1 i 2 z wartościami IC₅₀ wynoszącymi, odpowiednio, 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM i ≤ 0,14 μM. Wykazano, że główne metabolity abirateronu, siarczan abirateronu i N-tlenek siarczanu abirateronu, hamują transporter wychwytu wątrobowego polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (ang. Organic Anion Transport Polypeptide 1B1, OATP1B1) i w konsekwencji mogą zwiększać ekspozycję w osoczu produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Nie ma dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje oparte na transporterze OATP1B1.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali niraparyb sam lub niraparyb/AA w skojarzeniu, łagodne zaburzenia czynności wątroby (kryteria NCI-ODWG, n=231) nie wpływały na ekspozycję niraparybu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nowotworami, w którym zastosowano kryteria NCI-ODWG do klasyfikacji stopnia zaburzeń czynności wątroby, AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n=8) była 1,56 (90% CI: 1,06 do 2,30) razy większa niż AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=9) po podaniu pojedynczej dawki 300 mg.

Farmakokinetykę abirateronu badano u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi (n = 8) lub umiarkowanymi (n = 8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A i B wg Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Ogólnoustrojowa ekspozycja na abirateron po podaniu pojedynczej doustnej dawki 1000 mg zwiększyła się w przybliżeniu 1,11-krotnie i 3,6-krotnie, odpowiednio, u osób z łagodnymi i umiarkowanymi, istniejącymi wcześniej, zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu farmakokinetykę abirateronu badano u osób z istniejącymi wcześniej ciężkimi (n = 8) zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyło się około 7-krotnie, a frakcja wolnego leku wzrosła 1,8-krotnie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali sam niraparyb lub niraparyb/AA w skojarzeniu, pacjenci z łagodnymi (klirens kreatyniny 60-90 ml/min, n=337) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=114) zaburzeniami

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	
Wskazanie	<p>czynności nerek mieli łagodnie zmniejszony klirens niraparybu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (do 13% większa ekspozycja w łagodnych zaburzeniach czynności nerek i o 13–40% większa ekspozycja w umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek)</p> <p>Farmakokinetykę abirateronu porównywano u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek ustabilizowanych dializoterapią (n=8) w porównaniu z dopasowanymi osobami kontrolnymi z prawidłową czynnością nerek (n=8). Ogólnoustrojowa ekspozycja na abirateron po podaniu pojedynczej doustnej dawki 1000 mg nie zwiększyła się u osób ze schyłkową chorobą nerek 22 poddawanych dializie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><i>Masa ciała, wiek i rasa</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali niraparyb lub sam octan abirateronu w skojarzeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa ciała nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na niraparyb (zakres masy ciała: 43,3-165 kg) i abirateron (zakres masy ciała: 56,0-135 kg). • Wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę niraparybu (przedział wiekowy 45-90 lat) i abirateronu (przedział wiekowy 19-85 lat). • Nie ma wystarczających danych, aby wnioskować o wpływie rasy na farmakokinetykę niraparybu i abirateronu. <p><i>Populacja dzieci i młodzieży</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki produktu Akeega u dzieci i młodzieży.</p> <p>Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów HRR.</p> <p>Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>, mCRPC) i mutacjami genów <i>BRCA 1/2</i> (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu Akeega wynosi 200 mg/1000 mg (dwie tabletki zawierające 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu), jako pojedyncza dawka dobową podawana w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia (patrz „Sposób podawania” poniżej). Tabletki 50 mg/500 mg jest dostępna w celu zmniejszenia dawki.</p> <p>Kastracja medyczna za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) powinna być kontynuowana podczas leczenia u pacjentów nie poddanych kastracji chirurgicznej.</p> <p><u>Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu</u></p> <p>Produkt leczniczy Akeega stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.</p> <p><u>Czas trwania terapii</u></p> <p>Należy leczyć pacjentów do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Akeega, prednizonu lub prednizolonu, należy ją przyjąć jak najszybciej tego samego dnia i powrócić do normalnego schematu dawkowania następnego dnia. Nie wolno przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych*Niehematologiczne działania niepożądane*

U pacjentów, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane stopnia ≥ 3 , należy przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.4 ChPL). Nie należy wznowiać leczenia produktem Akeega, dopóki objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.

Hematologiczne działania niepożądane

U pacjentów, u których wystąpi toksyczność hematologiczna stopnia ≥ 3 lub nieakceptowalna, podawanie produktu Akeega należy raczej wstrzymać, niż odstawić go całkowicie i rozważyć leczenie wspomagające. Produkt Akeega należy całkowicie odstawić, jeśli toksyczność hematologiczna nie powróciła do akceptowalnego poziomu w ciągu 28 dni od wstrzymania podawania.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku trombocytopenii i neutropenii wymieniono w tabeli poniżej.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku trombocytopenii i neutropenii

Stopień 1	Bez zmian, rozważyć cotygodniowe monitorowanie
Stopień 2	Monitorowanie co najmniej raz w tygodniu i rozważenie wstrzymania stosowania produktu Akeega do czasu powrotu do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. ¹ Należy wznowić stosowanie produktu Akeega z zaleceniem cotygodniowego monitorowania przez 28 dni po ponownym rozpoczęciu podawania
Stopień ≥ 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega i monitorować co najmniej raz w tygodniu, aż płytki krwi i neutrofile powrócą do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. ¹ Następnie wznowić stosowanie produktu Akeega lub, jeśli to uzasadnione, zastosować dwie tabletki o mniejszej mocy (50 mg/500 mg). Zaleca się cotygodniową kontrolę morfologii krwi przez 28 dni po wznowieniu dawkowania lub rozpoczęciu stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg). W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy, należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.
Drugie wystąpienie \geq stopnia 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega i monitorować co najmniej raz w tygodniu, aż płytki krwi i (lub) neutrofile powrócą do stopnia 1. Dalsze leczenie należy rozpocząć od dwóch tabletek o mniejszej mocy (50 mg/500 mg). Cotygodniowe monitorowanie jest zalecane przez 28 dni po wznowieniu leczenia produktem Akeega o mniejszej mocy. Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) należy zapoznać się z poniższym

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby. Jeśli pacjent otrzymał już tabletki Akeega o mniejszej mocy (50 mg/500 mg), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Trzecie wystąpienie
≥ stopnia 3 Należy trwale odstawić leczenie.

1- Podczas przerwy w leczeniu produktem Akeega lekarz może rozważyć podanie octanu abirateronu i prednizonu lub prednizolonu w celu utrzymania dawki dobowej octanu abirateronu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla octanu abirateronu).

Dalsze podawanie produktu Akeega można wznowić tylko wtedy, gdy toksyczność spowodowana trombocytopenią i neutropenią zmniejszy się do stopnia 1. lub ustąpi do poziomu wyjściowego. Leczenie można wznowić stosując mniejszą moc produktu Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletki). Najczęstsze działania niepożądane, patrz punkt 4.8 ChPL.

W przypadku niedokrwistości stopnia ≥3 należy przerwać podawanie produktu Akeega i zastosować leczenie wspomagające do czasu powrotu do stopnia ≤2. Należy rozważyć zmniejszenie dawki (dwie tabletki 50 mg/500 mg), jeśli niedokrwistość utrzymuje się na podstawie oceny klinicznej. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku niedokrwistości wymieniono w tabeli poniżej.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku anemii

Stopień 1 Bez zmian, rozważyć cotygodniowe monitorowanie.

Stopień 2 Co najmniej cotygodniowe monitorowanie przez 28 dni, jeśli niedokrwistość wyjściowa miała stopień ≤1.

Stopień ≥3 Wstrzymać stosowanie produktu Akeega¹ i zapewnić leczenie wspomagające z monitorowaniem co najmniej raz w tygodniu do czasu powrotu do stopnia ≤2. Należy rozważyć zmniejszenie dawki [dwie tabletki o mniejszej mocy (50 mg/500 mg)], jeśli niedokrwistość utrzymuje się na podstawie oceny klinicznej. W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy, należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.

Drugie wystąpienie
≥ stopnia 3 Wstrzymać podawanie produktu Akeega, zapewnić leczenie wspomagające i monitorować co najmniej raz w tygodniu do czasu powrotu do stopnia ≤ 2. Dalsze leczenie należy rozpocząć od dwóch tabletek o mniejszej mocy (50 mg/500 mg).
Cotygodniowe monitorowanie jest zalecane przez 28 dni po wznowieniu leczenia produktem Akeega o mniejszej mocy. W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy, należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.
Jeśli pacjent otrzymywał już tabletki Akeega o mniejszej mocy (50 mg/500 mg), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Trzecie wystąpienie
≥ stopnia 3 Należy rozważyć trwałe odstąpienie leczenia produktem Akeega na podstawie oceny klinicznej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

1- Podczas przerwy w leczeniu produktem Akeega lekarz może rozważyć podanie octanu abirateronu i prednizonu lub prednizolonu w celu utrzymania dawki dobowej octanu abirateronu (patrz Charekterytyka Produktu Leczniczego dla octanu abirateronu).

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność \geq stopnia 3 (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [AIAT] lub zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy przerwać leczenie produktem Akeega i dokładnie monitorować czynność wątroby (patrz punkt 4.4 ChPL).

Ponowne rozpoczęcie leczenia może nastąpić tylko po przywróceniu wyników badań czynności wątroby do wartości wyjściowych pacjenta i przy zmniejszeniu dawki do jednej tabletki produktu Akeega o zwykłej mocy (co odpowiada 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu). U pacjentów poddawanych ponownemu leczeniu należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy co najmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W przypadku nawrotu hepatotoksyczności po zastosowaniu zmniejszonej dawki 100 mg/500 mg na dobę (1 tabletki), należy przerwać leczenie produktem Akeega.

Jeśli u pacjentów podczas stosowania produktu Akeega wystąpi ciężka hepatotoksyczność (AIAT lub AspAT 20 razy większe od GGN), leczenie należy całkowicie odstawić.

Należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Akeega u pacjentów, u których wystąpi jednoczesne zwiększenie aktywności AIAT powyżej 3 x GGN i bilirubiny całkowitej powyżej 2 x GGN, przy braku niedrożności dróg żółciowych lub innych przyczyn odpowiedzialnych za jednoczesne zwiększenie tych wartości (patrz punkt 4.4. ChPL).

Zalecana obserwacja

Badanie pełnej morfologii krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie monitorować co miesiąc przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc przez pozostały okres leczenia, w celu monitorowania istotnych klinicznie zmian jakiegokolwiek parametru hematologicznego (patrz punkt 4.4 ChPL).

Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia. Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2), przed wznowieniem regularnego monitorowania. Potas w surowicy powinien być monitorowany co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL).

Kontrola ciśnienia krwi powinna odbywać się co tydzień przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia.

U pacjentów z istniejącą wcześniej hipokaliemią lub u tych, u których hipokaliemia rozwinie się podczas leczenia produktem Akeega, należy rozważyć utrzymanie stężenia potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh). Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności stosowania wielokrotnych dawek produktu Akeega podczas podawania pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można przewidzieć dostosowania dawki. Należy ostrożnie ocenić stosowanie produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyść powinna wyraźnie przewyższać możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Produkt Akeega jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, chociaż należy prowadzić ściśle monitorowanie zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa przy umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na niraparyb. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek poddawanych hemodializie, produkt Akeega może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko wtedy, gdy korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem, a pacjent powinien być dokładnie monitorowany pod kątem czynności nerek i działań niepożądanych. (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL)

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego Akeega w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Akeega podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę. Produkt Akeega należy przyjmować na pusty żołądek co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2 ChPL). W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, tabletki Akeega należy połykać w całości, popijając wodą, nie wolno ich łamać, kruszyć ani żuć.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa A wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 ChPL)].
- Stosowanie produktu leczniczego Akeega z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

Przeciwwskazania**Hematologiczne działania niepożądane**

U pacjentów leczonych produktem Akeega zgłaszano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia) (patrz punkt 4.2 ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badanie pełnej morfologii krwi co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie comiesięczne monitorowanie przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc przez resztę leczenia jest zalecane w celu monitorowania, czy podczas leczenia nie występują klinicznie istotne zmiany jakiegokolwiek parametru hematologicznego (patrz punkt 4.2 ChPL).

W zależności od indywidualnych wartości laboratoryjnych, uzasadnione może być cotygodniowe monitorowanie przez drugi miesiąc.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka, uporczywa toksyczność hematologiczna, w tym pancytopenia, która nie ustąpi w ciągu 28 dni od przerwania leczenia, należy trwale odstawić produkt Akeega.

**Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)**

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Ze względu na ryzyko małopłytkowości, inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają liczbę płytek krwi, należy stosować z ostrożnością u pacjentów przyjmujących produkt Akeega (patrz punkt 4.8 ChPL).

Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2 ChPL), przed wznowieniem regularnego monitorowania (patrz punkt 4.2 ChPL).

Nadciśnienie

Produkt Akeega może powodować nadciśnienie tętnicze, a istniejące wcześniej nadciśnienie powinno być odpowiednio kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia produktem Akeega. Ciśnienie krwi należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu przez dwa miesiące, następnie monitorować co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc podczas leczenia produktem Akeega.

Hipokaliemia, zastój płynów i sercowo-naczyniowe działania niepożądane wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

Akeega może powodować hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8 ChPL) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykoidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1 ChPL). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoiny płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przeżytym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek). U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia produktem Akeega, stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy korygować i kontrolować hipokaliemię i zastój płynów.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc monitorować zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. Produkt Akeega należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowonaczyniowymi w wywiadzie.

U pacjentów otrzymujących produkt Akeega należy zoptymalizować zarządzanie czynnikami ryzyka chorób serca (w tym nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i cukrzycy), a pacjentów tych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby serca.

Octan abirateronu, składnik produktu Akeega, zwiększa stężenie mineralokortykoidów i niesie ze sobą ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nadmiar mineralokortykoidów może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Wcześniejsza ekspozycja na terapię deprivacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT), jak również zaawansowany wiek, stanowią dodatkowe ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z badania MAGNITUDE wykluczono pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca, na którą składały się: zawał serca, tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowe w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca klasy II do IV wg NYHA lub wartość frakcji wyrzutowej serca i wdrożyć odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia objawów. Jeśli wystąpi istotne klinicznie pogorszenie czynności serca, należy rozważyć odstawienie produktu Akeega.

Zakażenia

W badaniu MAGNITUDE ciężkie zakażenia, w tym zakażenia COVID-19 ze skutkiem śmiertelnym, występowały częściej u pacjentów leczonych produktem Akeega. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia. Ciężkie zakażenia mogą wystąpić przy braku neutropenii i (lub) leukopenii.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Zatorowość płucna (ang. *Pulmonary embolism*, PE)

W badaniu MAGNITUDE, przypadki PE odnotowano u pacjentów leczonych produktem Akeega z większą częstością w porównaniu z grupą kontrolną. Pacjenci z wcześniejszym występowaniem PE lub zakrzepicy żyłnej w wywiadzie mogą być bardziej narażeni na kolejne wystąpienie. Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych PE. Jeśli wystąpią kliniczne cechy PE, należy niezwłocznie ocenić pacjentów, a następnie zastosować odpowiednie leczenie.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, które może przebiegać z szybko narastającymi objawami, takimi jak: napady drgawek, bóle głowy, zmieniony stan psychiczny, zaburzenia widzenia lub ślepota korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie zespołu PRES wymaga potwierdzenia za pomocą badań obrazowych mózgu, najlepiej rezonansu magnetycznego (MRI).

Pojawiły się doniesienia o wystąpieniu zespołu PRES u pacjentek otrzymujących 300 mg niraparybu (składnik produktu Akeega) jako monoterapię w populacji chorych na raka jajnika. W badaniu MAGNITUDE, wśród pacjentów z rakiem prostaty leczonych 200 mg niraparybu, nie odnotowano przypadków zespołu PRES.

W przypadku wystąpienia zespołu PRES należy całkowicie odstawić leczenie produktem Akeega i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

Hepatotoksyczność została uznana za istotne zidentyfikowane ryzyko dla octanu abirateronu, składnika produktu Akeega. Mechanizm hepatotoksyczności octanu abirateronu nie jest w pełni poznany. Pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja NCI) oraz pacjenci z klasą B i C w skali Child Turcotte-Pugh zostali wykluczeni z badań nad złożonym produktem Akeega.

W badaniu MAGNITUDE i we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących skojarzenia leków ryzyko hepatotoksyczności zostało ograniczone poprzez wykluczenie pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub istotnymi nieprawidłowościami w testach czynnościowych wątroby (bilirubina całkowita w surowicy $> 1,5$ GGN lub bilirubina bezpośrednia > 1 x GGN oraz AspAT lub AIAT > 3 x GGN).

W badaniach klinicznych niezbyt często stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania lub całkowitego odstawienia leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2 ChPL), przed wznowieniem regularnego monitorowania. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Wystąpienie podwyższonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych produktem leczniczym Akeega powinno niezwłocznie skutkować przerwaniem leczenia. Jeśli kiedykolwiek aktywność AIAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie produktem Akeega i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznović leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2 ChPL).

Należy trwale odstawić leczenie u pacjentów ze zwiększeniem aktywności AIAT lub AspAT > 20 x GGN. Należy trwale odstawić leczenie u pacjentów, u których wystąpi jednocześnie zwiększenie aktywności AIAT > 3 x GGN i bilirubiny całkowitej > 2 x GGN przy braku niedrożności dróg żółciowych lub innych przyczyn odpowiedzialnych za jednocześnie zwiększenie aktywności.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu Akeega w tej populacji.

Wykazano, że umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh lub jakiegokolwiek zwiększenie aktywności AspAT i steżenia bilirubiny całkowitej > 1,5 x – 3 x GGN) zwiększają ogólnoustrojową ekspozycję na abirateron i niraparyb (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności dawek wielokrotnych produktu Akeega stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy ostrożnie ocenić stosowanie produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyść wyraźnie powinna przewyższać możliwe ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie należy stosować produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2 ChPL).

Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu octanu abirateronu (składnika produktu Akeega) z prednizonem lub prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (metabolizowane przy udziale CYP2C8) (patrz punkt 4.5 ChPL); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML)

MDS/AML, w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym, zgłaszano w badaniach dotyczących raka jajnika u pacjentek, które otrzymywały 300 mg niraparybu (składnik produktu Akeega).

Nie obserwowano przypadków MDS/AML u pacjentów leczonych 200 mg niraparybu i 1000 mg octanu abirateronu z prednizonem lub prednizolonem.

W przypadku podejrzenia MDS/AML lub przedłużającej się toksyczności hematologicznej, która nie ustąpiła po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki, pacjent powinien zostać skierowany do hematologa w celu dalszej oceny. W przypadku potwierdzenia MDS i (lub) AML, leczenie produktem Akeega należy trwale odstawić, a pacjent powinien być poddany odpowiedniemu leczeniu.

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Akeega jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykoidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie octanu abirateronu (składnik produktu leczniczego Akeega) w skojarzeniu z glikokortykoidami może nasilić to działanie.

Zwiększona liczba złamań i śmiertelność w połączeniu z dichlorkiem radu (Ra) 223

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Leczenie produktem Akeega i prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z terapią Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności wśród bezobjawowych lub łagodnie objawowych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, co zaobserwowano w badaniach klinicznych octanu abirateronu, składnika produktu Akeega.

Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

Hiperglikemia

Stosowanie glikokortykoidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem Akeega nie zgłaszano przypadków miopatii i rhabdomyolizy. W badaniach monoterapii octanem abirateronu (składnik produktu Akeega), większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu octanu abirateronu rhabdomyoliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rhabdomyolizy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5 ChPL).

Laktoza i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce więc uznaje się za wolny od sodu.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie niraparybem i octanem abirateronu z prednizonem lub prednizolonem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Przed rozpoczęciem terapii produktem Akeega należy ustalić dodatni status BRCA za pomocą zwalidowanej metody badawczej

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Akeega nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 30/08/2023).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy nie był poddawany ocenie przez AOTMiT.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Akeega w leczeniu mCRPC przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2023 r.

Danych dotyczące oceny zasadności finansowania skojarzenia niraparyb + octan abirateronu odnaleziono na portalach: CADTH (*CADTH 2023*), HAS (*HAS 2023*) i NCPE (*NCPE 2023*). Podsumowanie odnalezionych dokumentów zamieszczono w tabeli i tekście poniżej.

Tabela 35. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akeega.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	2023	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w ramach wskazania rejestracyjnego. Rada Przejrzystości Agencji HAS uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach wczesnego dostępu porejestacyjnego.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	2023	pozytywna	<u>Wskazanie:</u> w ramach wskazania rejestracyjnego. Po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu (<i>rapid review</i>) wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Akeega po cenie wnioskowanej.
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>		ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w ramach wskazania rejestracyjnego. Spodziewana data wydania rekomendacji: po 14 grudnia 2023 r.
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>		ocena w toku	Wskazanie: w leczeniu nieleczzonego hormonalnie nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Spodziewana data wydania rekomendacji: nieznana.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	-	-	-
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	-	-	-
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	-	-	-
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	-	-	-

Eksperti francuskiej agencji HTA *Haute Autorite de Sante* oceniali produkt leczniczy Akeega w ramach oceny wczesnego dostępu porejestracyjnego wskazując na zasadność jego finansowania w ramach wskazania rejestracyjnego (*HAS 2023*).

W lipcu 2023 r., po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu (*rapid review*) irlandzka agencja HTA *National Centre for Pharmacoeconomics* wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Akeega w ramach wskazania rejestracyjnego (*NCPE 2023*).

Również CADTH i NICE rozpoczęły oceny leku Akeega. Kanadyjska agencja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* podjęła ocenę leku Akeega w ramach wskazania rejestracyjnego, ze spodziewaną datą wydania rekomendacji po 14 grudnia 2023 r. (*CADTH 2023*), natomiast brytyjski organ HTA *National Institute for Health and Care Excellence* prowadzi ocenę we wskazaniu w leczeniu nieleczzonego hormonalnie nawrotowego raka gruczołu krokowego z przerzutami (*NICE 2023*).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Akeega obejmuje pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z histologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego krokowego i brakiem rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego, o stanie sprawności 0-1 według ECOG, z przerzutami w stadium oporności na kastrację (mCRPC), przy braku wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące – i po potwierdzeniu mutacji BRCA możliwości dołączenia NIR) oraz innymi lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC i przy braku wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP, z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują jasno, że właściwe postępowanie terapeutyczne u chorych na mCRPC zależne jest od leczenia zastosowanego na wcześniejszych etapach choroby, a zwłaszcza na etapie mHSPC oraz od stwierdzonych u chorego zaburzeń genetycznych. Zgodnie z zaleceniami ekspertów obecnie powszechnie na etapie choroby hormonowrażliwej stosowana jest ADT lub jej skojarzenie z CHT (docetakselem) (EAU 2023, ESMO 2020) lub z CHT + ARPI (EAU 2023, NCCN 4.2023). Na dalszych etapach, po nabyciu oporności na kastrację, u chorych nieotrzymujących uprzednio CHT/docetakselu należy zastosować leczenie antyandrogenami nowej generacji: octanem abirateronu (NCCN 4.2023, ESMO 2020 – pacjenci bezobjawowi/z łagodnymi objawami, APPC 2023, CCAFU 2022) lub enzalutamidem (NCCN 4.2023, ESMO 2020 – pacjenci bezobjawowi/z łagodnymi objawami, APPC 2023, CCAFU 2022).

Octan abirateronu jest dostępny dla pacjentów polskich w ramach katalogu chemioterapii m.in. w leczeniu bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych chorych na opornego na kastrację raka

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprywacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (załącznik C.87.a do Obwieszczenia), przy czym octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). Podobnie, dostępny w ramach programu lekowego enzalutamid refundowany jest dla pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) i pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. Ponadto ogólne zapisy refundacyjne programu lekowego wskazują, że istnieje tylko jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami. Zapisy refundacyjne dla octanu abirateronu i dla enzalutamid wskazują, że niemożliwe jest zastosowanie sekwencyjne nowoczesnej hormonoterapii, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (ESMO 2020, APCC 2023). **Octan abirateronu** oraz **enzalutamid** są więc finansowane dla chorych na mCRPC, którzy nie otrzymywali jeszcze leczenia antyandrogenami nowej generacji lub CHT z docetaksem/taksanami, co jest zgodne z zakresem wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Akeega, co uprawnia do przyjęcia ich jako komparatory dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu dla pacjentów nieleczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią (zarówno na etapie mCRPC, jak również we wcześniejszych stadiach).

Tabela 36. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla produktów leczniczych zawierających octan abirateronu i enzalutamid odnoszące się do chorych na mCRPC.

Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
<p>octan abirateronu</p> <p>Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. 	<p>C.87.a: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> do leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprywacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, <ul style="list-style-type: none"> albo do leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel <p>Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być stosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
<p>enzalutamid</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby. 	<ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 0-1 według ECOG w przypadku leczenia enzalutamidem mCRPC przed podaniem docetakselu lub 0-2 według ECOG w przypadku leczenia enzalutamidem po podaniu docetakselu stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; przed zastosowaniem chemioterapii niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości); niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami.</p>

Wytyczne kliniczne dopuszczają również możliwość zastosowania docetakselu u chorych nieotrzymujących uprzednio CHT/docetakselu, jednak jedynie pod warunkiem możliwości zastosowania u pacjentów CHT (*NCCN 4.2023, EAU 2023, ESMO 2020, CCAFU 2022*). Należy jednak podkreślić, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Akeega (*ChPL Akeega 2023*) populację docelową stanowią pacjenci, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, a więc docetaksel (i tym samym kabazytaksel) nie stanowi właściwego komparatora dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu.

Rozpatrując populację wnioskowaną dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu należy też rozważyć pacjentów bez wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC, ale otrzymują substancje te na wcześniejszych etapach choroby – apalutamid na etapie mHSPC oraz apalutamid, darolutamid, enzalutamid na etapie nmCRPC (rozważania te nie dotyczą pacjentów otrzymujących octan abirateronu na jakimkolwiek etapie, którzy zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

lekowego nie otrzymają NIR, z wyjątkiem osób, które rozpoczęły leczenie mCRPC tym lekiem przez maksymalnie 4 miesiące i u których po potwierdzeniu mutacji *BRCA* istnieje możliwość dołączenia NIR). Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych na mCRPC leczonych wcześniej ARPI (EAU 2023: abirateronem lub enzalutamidem) należy zaproponować olaparyb (CCAFU 2022).

Tabela 37. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla produktu leczniczego zawierającego olaparyb odnoszące się do chorych na mCRPC.

Wskazanie rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne
<p>Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:</p> <p>olaparyb</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby. • w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie 	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek ≥ 18 lat 2) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 3) 0-2 według ECOG 4) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 5) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 6) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii); 7) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>; 8) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej.

Produkt leczniczy Lynparza zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby oraz w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (*ChPL Lynparza 2023*). Olaparyb w warunkach polskich

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

refundowany jest dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, przy czym dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii. Oznacza to, że wcześniejsze leczenie CHT lub kabazytaksem nie jest warunkiem obligatoryjnym do zastosowania olaparybu. **Olaparyb w monoterapii** stanowi więc komparator dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu **w populacji pacjentów otrzymujących na wcześniejszych etapach leczenia hormonoterapię nowej generacji** (na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]).

Dodatkowo, celem oceny porównawczej należy uwzględnić możliwość zastosowania w ramionach kontrolnych **placebo (PBO)** celem zaślepienia ocenianej interwencji oraz PBO (lub PBO z prednizonem/prednizolonem, PBO+P) jako komparator celem stworzenia sieci porównania pośredniego.

Tabela 38. Podsumowanie doboru refundowanych komparatorów.

Interwencja	Komparator	Uzasadnienie	Uwagi
Chemioterapia (docetaksel/kabazytaksel)	NIE	Kryterium refundacyjne – zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie	-
Octan abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, AAP)	TAK (u pacjentów nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym)	Wskazany wytycznymi klinicznymi, refundowany w leczeniu bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych chorych na mCRPC, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie)	Tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid) na jakimkolwiek etapie
Enzalutamid (ENZ)	TAK (u pacjentów nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym)	Wskazany wytycznymi klinicznymi, refundowany w leczeniu pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie i pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia octanem abirateronu W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia	Tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, octan abirateronu, darolutamid) na jakimkolwiek etapie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Interwencja	Komparator	Uzasadnienie	Uwagi
		niesteroidowymi antyandrogenami.	
Olaparyb w monoterapii (OLA)	TAK (u pacjentów otrzymujących nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid])	Wskazany wytycznymi klinicznymi, refundowany w leczeniu pacjentów z mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> , z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (w tym także na wcześniejszych niż mCRPC etapach choroby)	Tylko u pacjentów otrzymujących nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]. Nie dotyczy chorych otrzymujących uprzednio leki hormonalne nowej generacji na etapie mCRPC lub octan abirateronu na jakimkolwiek etapie (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC tym lekiem przez maksymalnie 4 miesiące i u których po potwierdzeniu mutacji <i>BRCA</i> istnieje możliwość dołączenia NIR).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

8 Wybór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*). Ponadto, w wytycznych EMA (EMA 2020) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak **przeżycie bez progresji** (PFS, z ang. *progression-free survival*). W ocenie leczenia u chorych na CRPC powszechnie stosowane są kryteria PCWG3, zgodnie z którymi ocenie należy poddać **przeżycie wolne od progresji radiologicznej** (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*), oceniane na podstawie zmian odnotowanych w badaniach obrazowych tkanek miękkich (na podstawie klasyfikacji RECIST) i kości (na podstawie klasyfikacji PCWG) oraz progresję określaną na podstawie wzrostu stężenia PSA (przy czym zgodnie z kryteriami PCWG3 stwierdzenie **progresji PSA** nie jest stanowi samo w sobie kryterium przerwania leczenia) (PCWG3 2016, EMA 2015). Należy także ocenić **czas do progresji objawów choroby** (TSP, z ang. *time to symptom progression*) oraz **czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami** (TCC, z ang. *time to initiation of cytotoxic chemotherapy*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018).

Istotna jest również ocena ogólnej **odpowiedzi na leczenie** (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), jak i jej składowych (CR, PR, SD), **czasu trwania odpowiedzi** (DoR, z ang. *Duration of Response*) oraz **kontroli choroby** (DCR, z ang. *Disease Control*). W przypadku raka gruczołu krokowego zaleca się ocenę radiograficzną odpowiedzi na leczenie, w oparciu o kryteria RECIST (EMA 2015) i PCWG3 (PCWG3 2016).

Dodatkowo można ocenić **przeżycie wolne od drugiej progresji choroby** (PFS2, z ang. *second-progression-free survival*) – tj. czas od randomizacji do daty występującej podczas stosowania kolejnej terapii lub do zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to **jakość życia związana ze zdrowiem** (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ C30 czy kwestionariuszem

ogólnym tj. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L; jako MCID przyjmuje się zmianę wyniku o 0,08 punktu) lub narzędziami dedykowanymi dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P; jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P [*FACT-P Total Scale*] o 10 oraz zmianę o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P [*FACT-P Pain Scale*]). Ocenie należy poddać także **czas do pogorszenia objawów** (TTD, z ang. *time to deterioration*).

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 39. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> PC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez radiograficznej progresji choroby (rPFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
progresja PSA	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> jeden z elementów progresji choroby i czynników rokowniczych, nie świadczący jednak jednoznacznie o konieczności przerwania leczenia i rozpoczęciu kolejnej linii
przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2); czas do progresji objawów choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> bezpośredni związek z głównym celem leczenia oraz ze śmiertelnością – wystąpienie konieczności leczenia

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
(TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC)	przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.		<p>cytostatykami jest konsekwencją progresji choroby i pogorszenia rokowania; podobnie jak wystąpienie drugiej progresji choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • związek z jakością życia – wystąpienie kolejnej progresji czy konieczności chemioterapii oznacza pogorszenie objawów chorobowych • pogorszenie objawów choroby wpływa na jakość życia i jest przejawem progresji choroby
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) i PCWG3 (dla zmian kostnych)
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • PC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia. • Należy zastosować kwestionariusze ogólne- EQ-5D-5L (MCID: zmiana wyniku o 0,08 punktu) lub dedykowane chorym na PC- FACT-P (MCID: zmiana całkowitego wyniku FACT-P [FACT-P Total Scale] o 10; zmiana o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P [FACT-P Pain Scale]) oraz ocenić czas do pogorszenia objawów (TTD)
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 40. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli (wiek ≥ 18 lat) • histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza • stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC) • stan sprawności 0-1 według ECOG • obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • brak oporności na kastrację • brak przerzutów odległych • wskazania kliniczne do zastosowania chemioterapii • wcześniejsze leczenie lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC • wcześniejsze leczenie octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) – dotyczy NIR+AAP • wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP • w przypadku inhibitorów PARP dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, pod warunkiem wyodrębniania wyników w podgrupie z mutacjami w genie <i>BRCA1</i> lub

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p><i>BRCA2</i> (germinalną lub somatyczną); w przypadku badań dla hormonoterapii nowej generacji włączanych do NMA dopuszczono badania w populacji ogólnej (brak rejestracji jedynie u chorych z mutacjami <i>BRCA</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku badań włączonych do porównania pośredniego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji z ECOG 0-2, pod warunkiem, że pacjenci z ECOG 0-1 stanowili przeważającą większość • obecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem • obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami ChPL, obecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii, brak adekwatnej wydolności narządowej • rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (NIR + AAP) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL Akeega
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu w skojarzeniu prednizonem lub prednizolonem (AAP) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • enzalutamid w monoterapii (ENZ) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • olaparyb w monoterapii (OLA) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • placebo (PBO) +/- prednizon lub prednizolon – celem stworzenia sieci zależności w NMA 	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory inne niż zdefiniowane • dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia leczenia cytostatykami, czas do progresji PSA (TPSA), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia; • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wczesnej (I/II) fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo 	

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Akeega w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Akeega w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Akeega w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Akeega jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Akeega w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na raka gruczołu krokowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Akeega. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia raka gruczołu krokowego. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Opis kryteriów PCWG2 i PCWG3

W 2016 r. opublikowano zrewidowane zalecenia dotyczące badań klinicznych nad CRPC, opracowane przez członków *Prostate Cancer Clinical Trials Working Groups (PCWG3 2016)*.

W porównaniu do wcześniejszej wersji (PSWG2) kryteria PCWG3 zalecają, aby wyjściowa ocena pacjenta obejmowała histologię guza, szczegółowe zapisy dotyczące wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego i reakcji na nie oraz szczegółowe zgłaszanie podtypów choroby w oparciu o anatomiczny wzorzec rozprzestrzeniania się przerzutów. Nowe zalecenia dotyczące pomiarów wyniku badania obejmują czas do wystąpienia punktu końcowego objawowego zdarzenia kostnego, jak również czas do pierwszego przerzutu i czas do progresji w przypadku badań w stanie nmCRPC. Kryteria PCWG3 wprowadzają pojęcie braku korzyści klinicznych, aby podkreślić różnicę między pierwszym dowodem progresji a kliniczną potrzebą przerwania lub zmiany leczenia oraz znaczenie dokumentowania progresji istniejących zmian chorobowych w odróżnieniu od rozwoju nowych zmian. Zaleca się również seryjne profilowanie biologiczne przy użyciu próbek guza z biopsji, diagnostyki krwi i / lub obrazowania, aby uzyskać wgląd w mechanizmy oporności i zidentyfikować predykcyjne biomarkery wrażliwości do wykorzystania w badaniach prospektywnych (*PCWG3 2016*).

Porównanie zmian wprowadzonych kryteriami PCWG3 w odniesieniu do PCWG2 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Porównanie kryteriów PCWG2 i PCWG3.

Zmienna podlegająca ocenie		PCWG2	PCWG3
Histologia		<ul style="list-style-type: none"> Nie uwzględniono 	<ul style="list-style-type: none"> Zachęca się do ponownej biopsji miejsc przerzutów lub wznowy miejscowej podczas progresji w celu oceny transformacji histologicznej (tj. neuroendokrynnej/drobnokomórkowej); w kontekście badań klinicznych zachęca się do ponownej biopsji w celu oceny biomarkerów
		<ul style="list-style-type: none"> Uznaje się, że korzystny wpływ na PSA może być opóźniony o ≥ 12 tygodni, nawet w przypadku leku cytotoksycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane
		<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się monitorowanie PSA według cykli leczenia, przy czym zaleca się zaplanowanie kontynuacji monitorowania podczas wczesnych wzrostów przez co najmniej 12 tygodni, chyba że dostępne są inne dowody na progresję. 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane
		<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się pominięcie wczesnych wzrostów (przed 12 tygodniem) przy określaniu odpowiedzi PSA. 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane
		<u>Dla punktów końcowych dot. kontroli/odciążenia/eliminacji:</u>	
Ocena markerów z krwi	PSA	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zapisanie zmiany procentowej (wzrostu lub spadku) w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tygodniach i osobno maksymalnej zmiany (wzrostu lub spadku) w dowolnym momencie, korzystając z wykresu kaskadowego. 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane, z wyjątkiem ram czasowych (8-9 lub 12 tygodni), zależnie od czasu projektu badania
			<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, by oddzielnie podać odsetek pacjentów, którzy przeszli radykalną prostatektomię i osiągnęli <i>nadir</i> poniżej 0,2 ng/ml w porównaniu z pacjentami poddanymi pierwotnej radioterapii, u których <i>nadir</i> osiągnął poniżej 0,5 ng/ml
			<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się, by opisać bezwzględne zmiany PSA w czasie od wartości początkowej do najlepszej odpowiedzi
		<u>Dla punktów końcowych dot. opóźnienia/zapobiegania progresji:</u>	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Zmienna podlegająca ocenie	PCWG2	PCWG3
	<ul style="list-style-type: none"> Po spadku od wartości wyjściowej: zaleca się by odnotować czas od rozpoczęcia terapii do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml powyżej <i>nadir</i>, co potwierdza druga wartość ≥ 3 tygodnie później (tj. potwierdzona tendencja wzrostowa) ; wymóg wzrostu o 5 ng/ml obniżono do 2 ng/ml, a wymóg wzrostu o 50% obniżono do 25% 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane (standardy zgłaszania daty progresji PSA mogą nie wskazywać na konieczność przerwania leczenia)
	<ul style="list-style-type: none"> Rejestracja czasu trwania spadku PSA o niewielkiej wartości 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane
	<ul style="list-style-type: none"> Brak spadku od wartości wyjściowych: progresja PSA o $\geq 25\%$ wzrost i ≥ 2 ng/ml wzrost od wartości wyjściowych po 12 tygodniach 	<ul style="list-style-type: none"> Odnosi się do mechanizmu działania leku i przewidywanego czasu potencjalnego korzystnego/niekorzystnego wpływu na PSA, jeśli występuje
CTC	<ul style="list-style-type: none"> Nie uwzględniono 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Ocena na początku leczenia</u>: zaleca się zapis jako korzystne (cztery lub mniej komórek na 7,5 ml krwi) lub niekorzystne (pięć lub więcej komórek na 7,5 ml). Jeśli ocena jest niekorzystna, zaleca się monitorowanie zmiany po leczeniu. <u>Dla punktów końcowych dot. kontroli/odciążenia/eliminacji</u>: zaleca się jako ocenę zmiany jako zmiany z niekorzystnej (pięć lub więcej komórek na 7,5 ml krwi) na korzystną (cztery lub mniej komórek na 7,5 ml) i osobno procentową zmianę w stosunku do wartości wyjściowej za pomocą wykresu kaskadowego <u>Dla punktów końcowych dot. opóźnienia/zapobiegania progresji</u>: nie istnieje potwierdzona definicja (jednak rosnąca liczba CTC wiąże się ze złymi rokowaniami)
LDH, całkowita fosfataza alkaliczna, swoista dla kości fosfataza alkaliczna, N-telopeptyd w moczu, hemoglobina, NLR	<ul style="list-style-type: none"> Nie uwzględniono 	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się opisowe raportowanie zmian w czasie, które może obejmować proporcję pokazującą normalizację danego biomarkera i/lub wykresy kaskadowe procentowej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej dla danego biomarkera Zaleca się podawanie instytucjonalnych zakresów normy, aby określić normalizację danego biomarkera

Akeega
(niraparab + octan abirateronu)

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

Zmienna podlegająca ocenie	PCWG2	PCWG3
Obrazowanie- <u>dla punktów końcowych dot. kontroli/odciążenia/eliminacji:</u>	Zasady ogólne	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się ocenę zmian oddzielnie dla węzłów chłonnych, płuc, wątroby, nadnerczy i OUN Zaleca się zapisanie do pięciu zmian na miejsce przerzutowania
	Węzły chłonne	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się ocenę zmian oddzielnie dla węzłów chłonnych i lokalizacji trzewnych Zaleca się zastosowanie kryteriów RECIST z zastrzeżeniami: <ul style="list-style-type: none"> zaleca się zapis zmiany rozmiaru zmiany za pomocą wykresu kaskadowego zaleca się potwierdzenie korzystnej zmiany drugim skanem zaleca się odnotowanie całkowitej eliminacji choroby w dowolnym miejscu odrębnie
	Lokalizacje trzewne	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zgłaszać wyłącznie zmiany w węzłach chłonnych o wymiarach ≥ 2 cm w osi długiej na początku badania Zaleca się, by oddzielnie odnotować zmiany w węzłach regionalnych i odległych
Obrazowanie- <u>dla punktów końcowych dot. opóźnienia/zapobiegania progresji</u>	Węzły chłonne i lokalizacje trzewne	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zastosowanie kryteriów RECIST z zastrzeżeniami wymienionymi powyżej Zaleca się zastosowanie kryteriów RECIST dla progresji, z dodatkowym wymogiem potwierdzenia progresji przez drugie badanie ≥ 6 tygodni później (drugie badanie jest szczególnie ważne, gdy przewidywany wpływ na PSA jest opóźniony lub w przypadku terapii biologicznych)
		<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zastosowanie kryteriów RECIST 1.1. z zastrzeżeniami: <ul style="list-style-type: none"> zaleca się ocenę zmian oddzielnie dla węzłów chłonnych, płuc, wątroby, nadnerczy i OUN zaleca się zgłaszać wyłącznie zmiany o największym wymiarze $\geq 1,0$ cm <u>Zasady ogólne:</u> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się ocenę zmian oddzielnie dla węzłów chłonnych, płuc, wątroby, nadnerczy i OUN Zaleca się zastosowanie kryteriów RECIST 1.1., przy czym należy określić jasno rodzaj progresji (powiększenie istniejących zmian vs rozwój nowych zmian) Rekomendacje odnoszą się zarówno do nmCRPC jak i mCRPC

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Zmienna podlegająca ocenie		PCWG2	PCWG3
			<ul style="list-style-type: none"> o Zaleca się zapisanie do pięciu zmian na miejsce przerzutowania o Zaleca się zapisywanie odsetka bez progresji w danym przedziale czasowym (6 lub 12 miesięcy)
		<ul style="list-style-type: none"> • Należy pamiętać, że w przypadku niektórych rodzajów leczenia zmiana może się powiększyć, zanim się zmniejszy 	<ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymane
	Węzły chłonne	<ul style="list-style-type: none"> • Wg zasad opisanych powyżej 	<ul style="list-style-type: none"> • Dla ocenianych wcześniej jako prawidłowe węzłów chłonnych jako progresję należy wykazać wzrost o ≥ 5 mm w krótkiej osi od początku badania lub nadir i wzrost o $\geq 1,0$ cm w krótkiej osi • Węzły chłonne, w których doszło do progresji zmiany z 1,0 do $< 1,5$ cm traktować należy jako patologiczne, podlegające ocenie klinicznej i niemierzalne • Dla istniejącej patologicznej adenopatii ($\geq 1,5$ cm) progresja jest zdefiniowana zgodnie z RECIST 1.1
		<u>Dla punktów końcowych dot. kontroli/odciążenia/eliminacji:</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> • Zleca się opisywanie oceny zmian jako poprawa lub stabilizacja (brak nowych zmian) lub pogorszenie (nowe zmiany) 	<ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymane z dodaniem informacji o ustępujących zmianach kostnych
		<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany wyłącznie w intensywności wychwytu nie oznaczają progresji lub regresji 	<ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymane
Obrazowanie kości	Stadia przerzutowe	<ul style="list-style-type: none"> • Brak nowych zmian: należy kontynuować leczenie w przypadku braku innych oznak progresji • Nowe zmiany – patrz definicja progresji poniżej 	<ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymane • Podtrzymane
		<u>Dla punktów końcowych dot. opóźnienia/zapobiegania progresji</u>	
		<ul style="list-style-type: none"> • Progresja: <ul style="list-style-type: none"> o Zaleca się wykluczenie pseudoprogresji w przypadku braku symptomów lub innych oznak progresji 	<ul style="list-style-type: none"> • Podtrzymane

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Zmienna podlegająca ocenie	PCWG2	PCWG3
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku gdy ≥ 2 nowe zmiany są uwidocznione w kolejnym (potwierdzającym) badaniu, za datę progresji uznaje się datę wykonaniu pierwszego skanu po leczeniu, na którym wykryto pierwsze 2 nowe zmiany 	
	<ul style="list-style-type: none"> Dla wszystkich skanów wykonywanych po pierwszym skanie po leczeniu wymaga się stwierdzenia 2 zmian 	<ul style="list-style-type: none"> Dla wszystkich skanów wykonywanych po pierwszym skanie po leczeniu wymaga się stwierdzenia ≥ 2 zmian w porównaniu do pierwszego skanu po leczeniu potwierdzone w poprzednim skanie
	<ul style="list-style-type: none"> Datą progresji jest dat wykonania skanu, który jako pierwszy udokumentował 2 zmianę 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane
	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany wyłącznie w intensywności wychwytu nie oznaczają progresji lub regresji 	<ul style="list-style-type: none"> Podtrzymane
		<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się zapisywanie odsetka bez progresji w danym przedziale czasowym (6 lub 12 miesięcy)
		<ul style="list-style-type: none"> Progresja ze stadium bez przerzutów do stadium przerzutowego <ul style="list-style-type: none"> wszelkie nowe jednoznaczne zmiany kostne, z wyjątkiem sytuacji, gdy zmiana ta pojawia się na pierwszym skanie po leczeniu; w takim przypadku należy udokumentować zdarzenie, kontynuować leczenie do pojawienia się 2 dodatkowych nowych zmian i odnotować oba zdarzenia
nmCRPC	<ul style="list-style-type: none"> Nie uwzględniono 	
PROs	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się indywidualne rozpatrzenie oceny dodatkowych punktów końcowych 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena łagodzenia bólu wymaga populacji pacjentów z klinicznie znaczącym bólem na początku badania (np. ≥ 4 w 10-punktowej skali natężenia bólu) i odpowiedzi zdefiniowanej jako klinicznie istotna poprawa wyniku w kolejnym punkcie czasowym (np. 30% lub 2-punktowa bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej po 12 tygodniach, potwierdzona co najmniej 2 tygodnie później, bez ogólnego wzrostu używania opiatów)

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Zmienna podlegająca ocenie	PCWG2	PCWG3
<u>Dla punktów końcowych dot. kontroli/odciążenia/eliminacji:</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się udokumentowanie bólu i działanie przeciwbólowego przy wejściu z okresem wstępnym i wielokrotnie w odstępach 3-4 tygodniowych 	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się oceny seryjne (np. codziennie x 7 dni) w każdym punkcie czasowym, które mogą poprawić stabilność osiąganych wartości
	<ul style="list-style-type: none"> Wykonuj seryjne oceny globalnych zmian HRQoL, upośledzenia funkcji układu moczowego lub jelit, leczenia bólu, dodatkowej terapii przeciwnowotworowej 	<ul style="list-style-type: none"> Opisane zasady mogą zostać rozszerzone na każdy PROs, dla którego określono klinicznie znaczącą wyjściową punktację PRO wraz z definicją osoby reagującej, która opiera się na trwałej klinicznie znaczącej poprawie wyniku
	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się ignorowanie wczesnych zmian (≤ 12 tygodni) w ocenie bólu lub HRQoL w przypadku braku przekonujących dowodów na progresję choroby 	
<u>Dla punktów końcowych dot. punktów końcowych dot. opóźnienia/zapobiegania progresji</u>		
	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się potwierdzenie odpowiedzi lub progresji w zakresie bólu lub HRQoL ≥ 3 tygodni później 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z dowolnym poziomem bólu wyjściowego, w tym bez bólu, kwalifikują się do oceny pod kątem zapobiegania/opóźniania punktów końcowych; osoby bez bólu są obserwowane pod kątem rozwoju bólu, podczas gdy osoby z bólem wyjściowym są obserwowane pod kątem progresji (np. 2-punktowy wzrost bez ogólnego spadku używania opiatów)
		<ul style="list-style-type: none"> Ocenę bólu należy przeprowadzić po przerwaniu leczenia i ponownie, jeśli to możliwe (np. 2 do 4 tygodni później)
		<ul style="list-style-type: none"> Należy również uwzględnić czas do pogorszenia sprawności fizycznej i/lub wyniki HRQoL, z progami <i>a priori</i> określającymi klinicznie znaczące zmiany w wyniku pogorszenia, które są oparte na wcześniej opublikowanych danych dla wybranego kwestionariusza

CTC – krążące komórki nowotworowe (z ang. *circulating tumor cell*); **HRQoL** – jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. *health-related quality of life*); **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*); **nmCRPC** – nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*); **mCRPC** – przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); **NLR** – wskaźnik liczny neutrofilów do limfocytów (z ang. *neutrophil/lymphocyte ratio*); **PCWG2** – *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*; **PCWG3** – *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3*; **PROs** – punkty końcowe oceniane na podstawie opinii pacjentów (z ang. *patient-reported outcomes*); **PSA** – swoisty antygen sterczowy (z ang. *prostate-specific antigen*); **RECIST** – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.2 Opis komparatorów

10.2.1 Opis komparatora – enzalutamid

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xtandi z dnia 7 marca 2023 r. (*ChPL Xtandi 2023*).

Tabela 42. Opis komparatora - enzalutamid.

Opis komparatora- enzalutamid		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/846/001 EU/1/13/846/002 EU/1/13/846/003
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 luty 2018 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 7 marca 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny	
Kod ATC	L02BB04	
Dostępne preparaty	Xtandi- 40 mg kapsułki miękkie Xtandi- 40 mg tabletki powlekane Xtandi- 80 mg tabletki powlekane	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- enzalutamid

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzenie wzrostu komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym 3. fazy (AFFRIM) w grupie pacjentów, u których leczenie docetakselem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate-Specific Antigen*, PSA) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo.

W innym badaniu klinicznym 3. fazy (PREVAIL) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% w porównaniu do 3,5% (różnica = 74,5%, $p < 0,0001$).

W badaniu klinicznym 2. fazy (TERRAIN) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych), w porównaniu z pacjentami leczonymi bikalutamidem, 82,1% w porównaniu do 20,9% (różnica = 61,2%, $p < 0,0001$).

W badaniu z pojedynczym ramieniem (9785-CL-0410), z udziałem pacjentów leczonych wcześniej co najmniej przez 24 tygodnie abirateronem (dodatkowo przyjmowali prednizon), u 22,4% pacjentów wystąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia PSA w odniesieniu do wartości początkowych. Zgodnie z wcześniejszą historią leczenia chemioterapią, wyniki u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PSA o $\geq 50\%$ proporcjonalnie wyniosły 22,1% i 23%, odpowiednio dla grup pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub ją otrzymali.

W badaniu klinicznym MDV3100-09 (STRIVE) dotyczącym CRPC bez przerzutów i z przerzutami, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy całkowity odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bikalutamid: 81,3% w porównaniu z 31,3% (różnica = 50,0%, $p < 0,0001$).

W badaniu klinicznym MDV3100-14 (PROSPER) dotyczącym CRPC bez przerzutów, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: 76,3% w porównaniu z 2,4% (różnica = 73,9%, $p < 0,0001$).

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Właściwości farmakokinetyczne

Enzalutamid słabo rozpuszcza się w wodzie. Jego rozpuszczalność zwiększa się pod wpływem makroglicerydów kaprylokapronianów, które są emulgatorami powierzchniowymi. W badaniach nieklinicznych absorpcja enzalutamidu była większa, jeśli rozpuszczono go w makroglicerydach kaprylokapronianów.

Farmakokinetykę enzalutamidu oceniano u pacjentów z rakiem prostaty i u zdrowych mężczyzn. Po jednorazowym podaniu doustnym średni okres półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) enzalutamidu wynosi 5,8 dnia (zakres od 2,8 do 10,2 dnia). Stan stacjonarny osiąga on po około jednym miesiącu. Enzalutamid podawany codziennie, doustnie kumuluje się około 8,3-krotnie w porównaniu do pojedynczej dawki. Wahania stężeń w osoczu są niewielkie (stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego wynosił 1,25). Enzalutamid jest usuwany z organizmu głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, z wytworzeniem aktywnego metabolitu, który jest tak samo aktywny jak enzalutamid i znajduje się w krążeniu w stężeniu zbliżonym do stężenia enzalutamidu w osoczu.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) enzalutamidu obserwuje się 1 do 2 godzin po podaniu. W oparciu o badania bilansu masy, wartość absorpcji enzalutamidu po podaniu doustnym określono na przynajmniej 84,2%. Enzalutamid nie jest substratem nośnika błonowego glikoproteiny P-gp lub BCRP. W stanie stacjonarnym, średnia wartość C_{max} enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio 16,6 $\mu\text{g/ml}$ (23% współczynnika zmienności [CV]) oraz 12,7 $\mu\text{g/ml}$ (30% CV).

Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V/F) enzalutamidu u pacjentów po pojedynczym podaniu doustnym wynosi 110 L (29% CV). Objętość dystrybucji enzalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na obszerną dystrybucję pozanaczyniową. Badania na gryzoniach wskazują, że enzalutamid i jego aktywny metabolit mogą przenikać przez barierę krew-mózg.

Enzalutamid wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, głównie albuminami. Aktywny metabolit wiąże się w 95% z białkami osocza. Enzalutamid i inne produkty lecznicze wiążące się w wysokim stopniu z białkami (warfaryna, ibuprofen i kwas salicylowy) nie wypierają się wzajemnie z połączeń białkowych w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Enzalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany. W osoczu ludzkim występują dwa główne metabolity: N-desmetyloenzalutamid (aktywny metabolit) oraz pochodna kwasu karboksylowego (nieaktywny metabolit). Enzalutamid jest metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2C8 i w mniejszym stopniu cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5 ChPL). Obydwa odgrywają rolę w tworzeniu aktywnego metabolitu. W warunkach *in vitro* N-desmetyloenzalutamid jest metabolizowany do metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę 1, która również odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie enzalutamidu do metabolitu kwasu karboksylowego. N-desmetyloenzalutamid nie był metabolizowany przez CYP w warunkach *in vitro*.

W warunkach klinicznych, enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19, nie wykazuje natomiast klinicznie istotnego wpływu na CYP2C8 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Eliminacja

Średni klirens (CL/F) enzalutamidu u pacjentów mieści się w zakresie od 0,520 do 0,564 l/h.

Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla ^{14}C , 84,6% substancji radioaktywnej wykryto po 77 dniach po podaniu dawki, 71% wykryto w moczu (głównie w postaci nieaktywnego metabolitu, ze śladowymi ilościami enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu), 13,6% w kale (0,39% dawki w postaci niezmienionego enzalutamidu).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- enzalutamid

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid nie jest substratem dla nośników OATP1B1, OATP1B3 lub OCT1 i N-desmetyloenzalutamid nie jest substratem dla P-gp lub BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid i jego główne metabolity nie hamują następujących nośników w klinicznie istotnych stężeniach: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 lub OAT1.

Liniowość

Nie zaobserwowano większych odchyień od liniowości w zakresie dawki od 40 do 160 mg. Wartości C_{min} w stanie stacjonarnym enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu u pojedynczych pacjentów pozostały stałe w czasie trwającej ponad rok ciągłej terapii, demonstrując liniowość farmakokinetyki po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań enzalutamidu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło > 177 μmol/l (2 mg/dl) wyłączono z badań klinicznych. Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że u pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny (ang. *calculated creatinine clearance*, CrCL) wynoszą ≥ 30 ml/min (obliczone wg wzoru Cockcrofta i Gaulta) nie ma konieczności dostosowania dawki. Enzalutamidu nie badano w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (CrCL < 30 ml/min) lub w końcowym stadium choroby nerek. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby enzalutamid można było w znaczącym stopniu usunąć w drodze doraźnej hemodializy lub ciągłej, ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały wyraźnego wpływu na całkowitą ekspozycję na enzalutamid lub na jego aktywny metabolit. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania enzalutamidu zwiększył się dwukrotnie w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej (10,4 dnia w porównaniu do 4,7 dnia), co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową.

Farmakokinetykę enzalutamidu badano u pacjentów z początkowymi łagodnymi (N = 6), umiarkowanymi (N = 8) lub ciężkimi (N = 8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh) oraz u 22 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dobranej grupie kontrolnej. Po pojedynczym podaniu doustnym 160 mg enzalutamidu, wartości AUC i C_{max} enzalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 5% i 24%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 29% a C_{max} zmniejszyło się o 11% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 5% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 41% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC i C_{max} u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 14% i 19%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 14% a C_{max} zmniejszyło się o 17% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 34% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 27% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej.

Rasa

Większość pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych (> 75%) było rasy kaukaskiej. W oparciu o dane farmakokinetyczne z badań, w których udział wzięli japońscy i chińscy pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji w tych populacjach. Brak wystarczających danych do oceny potencjalnych różnic w farmakokinetyce enzalutamidu u innych ras.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- enzalutamid	
Wskazanie	<p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych pacjentów w podeszłym wieku wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę enzalutamidu.</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów (patrz punkt 5.1 ChPL); • leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. <i>castrationresistant prostate cancer</i>, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn (patrz punkt 5.1 ChPL); • leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (patrz punkt 5.1 ChPL); • leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p>W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3. lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8</u></p> <p>Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- enzalutamid

Przeciwwskazania	<p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 4.4 ChPL).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Stosowanie enzalutamidu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenia CRPC i mHSPC u dorosłych mężczyzn.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Kapsułek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkty 4.6 i 6.6 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Ryzyko napadu drgawkowego</u></p> <p>Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8 ChPL). Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.</p> <p><u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepoty oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie- nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.</p> <p><u>Drugie pierwotne nowotwory</u></p> <p>W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych enzalutamidem. W badaniach klinicznych 3. fazy najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami u pacjentów leczonych enzalutamidem oraz częściej niż w przypadku placebo, były rak pęcherza moczowego (0,3%), gruczolakorak okrężnicy (0,2%), rak przejściowokomórkowy (0,2%) i rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego (0,1%).</p> <p>Należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie zgłosili się do lekarza, jeśli podczas leczenia enzalutamidem zauważą objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz makroskopowy lub inne objawy, takie jak trudności w oddawaniu moczu lub nagłe parcie na mocz.</p> <p><u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u></p> <p>Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz przykłady w punkcie 4.5 ChPL). Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników (patrz punkt 4.5 ChPL), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- enzalutamid

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR) (patrz punkt 4.5 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów (patrz punkt 4.5 ChPL) może się zwiększyć.

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) wynosiła $\geq 45\%$, pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

Leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5 ChPL), przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii. 5 Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (patrz punkt 4.5 ChPL), jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła (patrz punkt 4.8 ChPL). Zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) podczas stosowania enzalutamidu. Przepisując produkt leczniczy, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji skórnych oraz ściśle obserwować stan pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xtandi zawiera 57,8 mg sorbitolu (E420) w kapsułce miękkiej.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- enzalutamid

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.

10.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Xtandi jest finansowany ze środków publicznych (MZ 30/08/2023).

Tabela 43. Obecny sposób finansowania komparatora – enzalutamid.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Enzalutamidum	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	B.56.	bezpłatny	0
Enzalutamidum	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	B.56.	bezpłatny	0

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.2.2 Opis komparatora – octan abirateronu

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zytiga z dnia 29 czerwca 2022 r. (*ChPL Zytiga 2022*).

Tabela 44. Opis komparatora – octan abirateronu.

Opis komparatora – octan abirateronu	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/11/714/001 Zytiga 250 mg Tabletka Podanie doustne EU/1/11/714/002 Zytiga 500 mg Tabletka powlekana Podanie doustne EU/1/11/714/003
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 29 czerwca 2022 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne.
Kod ATC	L02BX03
Dostępne preparaty	ZYTIGA, 250 mg, tabletki, butelka 120 tabletek ZYTIGA, 500 mg, tabletki powlekane, blister PVdC/PE/PVC/alu 56 tabletek ZYTIGA, 500 mg, tabletki powlekane, blister PVdC/PE/PVC/alu 60 tabletek
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4 ChPL).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Rezultat działania farmakodynamicznego

ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy 3, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych octanem abirateronu, versus 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

Właściwości farmakokinetyczne

Zbadano farmakokinetykę abirateronu po podaniu octanu abirateronu u zdrowych osób, pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz u osób bez raka z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Octan abirateronu jest szybko zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1 ChPL).

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [Cmax] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu leczniczego ZYTIGA z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego ZYTIGA nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Tabletki ZYTIGA należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę na pusty żołądek. Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie wolno spożywać posiłków przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu ZYTIGA. Tabletki ZYTIGA należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Znakowany 14C-abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5630 l, co sugeruje, że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu 14C-abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu 14C-abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale, a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmienny octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu oceniano farmakokinetykę abirateronu u osób (n=8) z wcześniej występującymi ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C Child-Pugh) oraz w grupie kontrolnej u 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyła się o około 600%, a wolna frakcja leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkimi zaburzeniami wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Zastosowanie octanu abirateronu należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). Nie należy stosować octanu abirateronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4 ChPL).

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia, może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z krańcowym stadiem choroby nerek, stabilnych na hemodializie z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z krańcowym stadiem choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1 ChPL)
- leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (patrz punkt 5.1 ChPL)
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL).

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu

W leczeniu mHSPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. W leczeniu mCRPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

Zalecana obserwacja

Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4 ChPL).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem ZYTIGA, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM.

U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem ZYTIGA, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, zarówno produktu leczniczego ZYTIGA, jak i prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle stosowaną dawką dobową następnego dnia.

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4 ChPL). Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy przynajmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać go ponownie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, klasy A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 ChPL).

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ZYTIGA podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę na pusty żołądek. Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie wolno spożywać posiłków przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu ZYTIGA. Tabletki ZYTIGA należy połykać w całości, popijając wodą.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa C wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 ChPL)].
- Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

ZYTIGA może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8 ChPL) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1 ChPL). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebyłym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt ZYTIGA należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca, potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 0311 i 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Z badań 3011 i 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi, wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (w badaniach 3011 i 302) (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYTIGA należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia produktem ZYTIGA, stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2 ChPL).

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność ALAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2 ChPL).

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność ALAT lub AspAT zwiększona ponad 20 razy powyżej GGN) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego ZYTIGA w tej populacji.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważnie ocenić u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2 ChPL).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i nadostrego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów (patrz informacja powyżej).

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

Gęstość kości

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

Hiperglikemia

Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą.

Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem/prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (patrz punkt 4.5 ChPL); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu ZYTIGA jednocześnie stosowanego z cytotoksyczną chemioterapią (patrz punkt 5.1 ChPL).

Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera 27,2 mg (1,18 mmol) sodu w dawce zawartej w czterech tabletkach, co odpowiada 1,36% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt ZYTIGA, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem ZYTIGA zgłaszano przypadki miopatii i rbdomiolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu produktu ZYTIGA rbdomioliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rbdomiolizy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5 ChPL).

Skojarzenie abirateronu i prednizonu/prednizolonu z Ra-223

W badaniach klinicznych stwierdzono, że leczenie abirateronem i prednizonem/prednizolonem, w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności u pacjentów bezobjawowych lub z niewielkimi objawami z rakiem gruczołu krokowego. Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora – octan abirateronu

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

10.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie ze środków publicznych finansowane są produkty lecznicze zawierające substancje czynną octan abirateronu (MZ 30/08/2023).

Tabela 45. Obecny sposób finansowania komparatora – octan abirateronu.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abirateroni acetat	Abiral, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3240,00	3402,00	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3402,00	3572,10	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg	120 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3402,00	3572,10	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3402,00	3572,10	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3402,00	3572,10	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3348,00	3515,40	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abirateroni acetat	Abiraterone Orion, tabl. powł., 500 mg	56 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3024,00	3175,20	3175,20	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3348,00	3515,40	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Richter, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3402,00	3572,10	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3240,00	3402,00	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3240,00	3402,00	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3348,00	3515,40	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Vipharm, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3348,00	3515,40	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Grumabix, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3132,00	3288,60	3288,60	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateronum	Abiraterone Zentiva, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	3464,64	3637,87	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateronum	Zytiga, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	1121.0, Octan abirateronu	10044,00	10546,20	3402,00	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.2.3 Opis komparatora – olaparyb

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lynparza z dnia 4 maja 2023 r. (*ChPL Lynparza 2023*).

Tabela 46. Opis komparatora - olaparyb.

Opis komparatora- olaparyb	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/002 56 tabletek powlekanych (100 mg) EU/1/14/959/003 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (100 mg) EU/1/14/959/004 56 tabletek powlekanych (150 mg) EU/1/14/959/005 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (150 mg)
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 4 maja 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe.
Kod ATC	L01XK01
Dostępne preparaty	Lynparza 100 mg tabletki powlekane Lynparza 150 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. *new hormonal agents*, NHA).

Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak *BRCA1* lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu *BRCA1/2*, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.

Połączone działanie przeciwnowotworowe z NHA

W badaniach nieklinicznych na modelach raka gruczołu krokowego zgłoszono występowanie połączonego działania przeciwnowotworowego, gdy inhibitory PARP i leki hormonalne następnej generacji były podawane razem. Enzym PARP uczestniczy w pozytywnej koregulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. androgen receptor, AR), co prowadzi do większej supresji genu docelowego dla AR, gdy szlaki sygnałowe PARP/AR zostają jednocześnie zahamowane. W innych badaniach nieklinicznych stwierdzono, że leczenie lekami z grupy NHA hamuje 18 transkrypcję niektórych genów HRR, wywołując tym samym niedobór HRR i zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP w mechanizmach niegenetycznych.

Diagnostyka mutacji *BRCA1/2*

Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem zwalidowanego testu. W różnych badaniach klinicznych diagnostyka mutacji (dziedzicznych i/lub somatycznych) w obrębie genów *BRCA1/2* w materiale z krwi lub z guza, wykonywana była lokalnie lub centralnie. DNA pozyskane z tkanki lub próbki krwi zostało przetestowane w większości badań, a badanie ctDNA zostało wykorzystane do celów eksploracyjnych. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach *BRCA1/2* klasyfikowano jako mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Pozytywny status niedoboru rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) można zdefiniować poprzez wykrycie mutacji w genach *BRCA1/2* klasyfikowanych jako mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Wykrywanie tych mutacji można połączyć z dodatnim wynikiem HRD (poniżej) w celu określenia pozytywnego statusu HRD.

Wykrywanie niestabilności genomu

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

Zmiany genomowe związane z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), które badano w Paola1, obejmują utratę heterozygotyczności w całym genomie (z ang. *genome-wide loss of heterozygosity*, LOH), alleliczną nierównowagę telomeryczną (z ang. *telomeric allelic imbalance*, TAI) i aberracje genomowe na dużą skalę (z ang. *large scale transitions*, LST), które są miarami ciągłymi z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami i punktacją. Złożony wskaźnik niestabilności genomu (GIS z ang. *genomic instability score*, zwany również wskaźnikiem HRD) jest wyliczany na podstawie sumy niezależnie uzyskanych wyników z pomiarów poszczególnych zjawisk genomowych nagromadzonych w komórkach nowotworowych. Niższy wynik określa mniejsze prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych, a wyższy wynik określa wyższe prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych w czasie pobierania próbki z uwzględnieniem ekspozycji na czynniki uszkodzające DNA. Do określenia pozytywnego statusu GIS należy zastosować zatwierdzone wartości wskaźnika.

Pozytywny status HRD można zdefiniować za pomocą złożonego wskaźnika GIS dotyczącego zmian genomowych związanych z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), zbadanych przez doświadczone laboratorium przy użyciu zwalidowanego testu.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 300 mg w tabletkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 7 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 158 L oraz czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 15 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek leku współczynnik akumulacji AUC wyniósł 1,8, a właściwości farmakokinetyczne wydawały się być w niewielkim stopniu zależne od czasu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek (2 x 150 mg) wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku.

Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2,5 godziny, a C_{max} zmniejszone o około 21%), jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o 8%). W związku z tym produkt Lynparza może być przyjmowany niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy stężeniu 10 µg/ml, co stanowi w przybliżeniu C_{max} .

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% przy stężeniu 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wynosiło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5 ChPL).

Po doustnym podaniu pacjentkom 14C-olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5 ChPL).

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 i nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej 14C-olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; około 44% z moczem, a około 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Populacje szczególne

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, płeć, masa ciała, umiejscowienie guza lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{max} zwiększyło się o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Lynparza u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a C_{max} zwiększyło się o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL). Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

Rak jajnika

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

Wskazanie

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.
- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy 3 charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (patrz punkt 5.1 ChPL).

Rak piersi

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:

- monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (patrz punkty 4.2 i 5.1 ChPL).
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (patrz punkt 5.1 ChPL). U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HRdodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

Gruczolakorak trzustki

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Rak gruczołu krokowego

Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:

- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.
- w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (patrz punkt 5.1 ChPL).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dobór pacjentów</p> <p><u>Monoterapia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (mCRPC) produktem Lynparza, należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> (z wykorzystaniem materiału z guza lub próbki krwi) (patrz punkt 5.1 ChPL). Status mutacji <i>BRCA1/2</i> powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem zwalidowanego testu.</p> <p>Leczenie mCRPC w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem: Nie ma konieczności wykonywania badań genomu przed zastosowaniem produktu leczniczego Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z mCRPC.</p> <p>Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>, zgodnie z lokalnymi regulacjami.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.</p> <p>Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w leczeniu raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem lub w leczeniu hormonalnym wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.</p>
	<p><u>Lynparza w monoterapii</u></p> <p>Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub 5 częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p><u>Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem</u></p> <p>Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z mCRPC, dawka abirateronu wynosi 1000 mg doustnie raz na dobę (patrz punkt 5.1 ChPL). Abirateron należy podawać z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą abirateronu.</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p><u>Monoterapia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>:</u></p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).</p> <p><u>Leczenie mCRPC w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem:</u></p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, gdy produkt leczniczy Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. Leczenie analogiem gonadoliberyny (GnRH) należy kontynuować podczas</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

leczenia u wszystkich pacjentów; alternatywnie, pacjenci powinni poddać się wcześniej obustronnej orchidektomii. Należy zapoznać się z informacją o produkcie zawierającym abirateron.

Nie ma danych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia produktem leczniczym Lynparza u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8 ChPL).

Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletką 150 mg i jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Nie zaleca się stosowania olaparybu równolegle z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletką 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5 ChPL).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkt 5.2 ChPL).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

Przeciwwskazania	<p>Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2 ChPL). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p><u>Pacjenci rasy niekawkaskiej</u></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego.</p> <p>Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6 ChPL).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.</p> <p>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła 4 lat.</p> <p>W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe</u></p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowozatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprywacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żylnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowozatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u < 1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6 ChPL).

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5 ChPL).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5 ChPL).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Opis komparatora- olaparyb

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

10.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Lynparza jest finansowany ze środków publicznych (MZ 30/08/2023).

Tabela 47. Obecny sposób finansowania komparatora

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Olaparibum	Lynparza, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	1149.0, Olaparyb	10586,16	11115,47	11115,47	<1>B.50.; <2>B.56.; <3>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powl., 150 mg	56 szt.	1149.0, Olaparyb	10586,16	11115,47	11115,47	<1>B.50.; <2>B.56.; <3>B.85.	bezpłatny	0

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 48. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 30/08/2023).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) kabazytaksel; 5) olaparyb; 6) dichlorek radu Ra-223; <p>W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p> <p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apalutamid: zalecana dawka wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem. 3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z 	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223); 10) scyntygrafia kośćca; 11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 12) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb albo dichlorek radu Ra-223.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami.</p> <p>2. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>2.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu) albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia 	<p>pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować łącznie z docetakselem ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku hormonalnego nowej generacji, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH).</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>5) dichlorek radu Ra-223: lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.</p> <p>Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>W przypadku stosowania wcześniej docetakselu lub kabazytakselu czas od zakończenia terapii</p>	<p>223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>13) rentgenografia klatki piersiowej w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <p>14) pomiar gęstości mineralnej kości (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 chorych z 4-5 przerzutami do kości);</p> <p>15) inne badania w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, Ra-223); 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</p> <p>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</p> <p>2.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>2.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. low volume disease) apalutamidem</p> <p>1) stadium wrażliwości na kastrację;</p> <p>2) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania docetakselu;</p> <p>3) brak cech radiologicznej lub biochemicznej</p>	<p>powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, a gdy pacjent wcześniej przyjmował octan abirateronu, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp od rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,</p> <p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej</p>	<p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);</p> <p>5) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem);</p> <p>7) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, w przypadku stwierdzenia zwiększenia stężenia PSA kolejne oznaczenia należy wykonywać nie rzadziej niż co 1 miesiąc;</p> <p>8) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>9) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>10) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; – przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem albo dichlorkiem radu Ra-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichlorku radu Ra-223;

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>progresji u chorych leczonych deprivacją androgenów przed włączeniem do programu;</p> <p>4) występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w narządach mięszo- wych (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłon- nych);</p> <p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</p> <p>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprivacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</p> <p>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</p> <p>10) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia.</p>	<p>dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p> <p>6) kabazytaksel: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Premedykacja:</p> <p>w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylnie podanie następujących produktów leczniczych:</p> <p>a) lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),</p>	<p>– morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem).</p> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml; 3) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1) na podstawie scyntygrafii kości oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub rentgenografii klatki piersiowej; 4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub 	<p>b) kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistę receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).</p>	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem).</p> <p>2.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) przed zastosowaniem chemioterapii niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie 		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>opiodów w przeszłości);</p> <p>4) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu.</p> <p>2.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami kabazytaksem (leczonych wcześniej docetaksem)</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) nie większa niż 1,5-krotna wartość górnego zakresu normy, a w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>4) stężenie bilirubiny całkowitej w granicach normy, a w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość górnego zakresu normy, ale nie jest większe niż 3-krotna wartość górnego zakresu normy, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnego zakresu normy.</p> <p>2.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii);</p> <p>4) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>;</p> <p>5) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;</p>		
<p>2.2.6. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami dichlorkiem radu Ra-223</p>		
<p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, lub</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia).</p> <p>4) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntyografią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;</p> <p>5) nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;</p> <p>6) u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223;</p> <p>7) bóle kostne wymagające:</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego, lub</p> <p>b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>8) niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>9) niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);</p> <p>10) nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);</p> <p>11) nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących:</p> <p>a) niekontrolowana infekcja,</p> <p>b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA,</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- d) zespół mielodysplastyczny,
- e) problemy z utrzymaniem stolca;

3. Czas leczenia w programie

- 1) w przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamidu albo kabazytakselu albo olaparybu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;
- 2) w przypadku zastosowania dichloru radu Ra-223 leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 3 zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.

4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii,</p> <p>lub</p> <p>a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu),</p> <p>albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> <p>5. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia tym samym lekiem pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 49. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii, jedną linię terapii inhibitorem PARP (w monoterapii lub w skojarzeniu z octanem abirateronu) i jedną linię terapii izotopem z wykorzystaniem substancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7) apalutamid; 8) darolutamid; 9) enzalutamid; 10) kabazytaksel; 11) olaparyb; 12) dichlorek radu Ra-223; 13) niraparyb (w skojarzeniu z octanem abirateronu) 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) apalutamid: zalecana dawka wynosi 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem. 3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery kapsułki lub tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. <p>Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223); 10) scyntygrafia kośćca; 11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 12) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 albo
<p>W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid.</p>		
<p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid.</p>		
<p>W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>kabazytaksel albo niraparyb (w skojarzeniu z octanem abirateronu) albo olaparyb albo dichlorek radu Ra-223.</p> <p>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niesteroidowymi antyandrogenami (z wyjątkiem skojarzenia z inhibitorem PARP)..</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) stan sprawności: <ol style="list-style-type: none"> a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), niraparybem (w skojarzeniu z octanem abirateronu) 	<p>łącznie z docetakselem ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku hormonalnego nowej generacji, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH).</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 8 tygodni.</p> <p>Niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu: dawka początkowa obejmuje podanie raz dziennie dwóch tabletek zawierających 2 substancje czynne (niraparyb 100 mg + octan abirateronu 500 mg) oraz 10 mg prednizonu/prednizolonu. W razie konieczności możliwe jest zastosowanie tabletek o obniżonej zawartości niraparybu (niraparyb 50 mg + octan abirateronu 500 mg).</p> <p>5) dichlorek radu Ra-223: lek jest podawany we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6</p>	<p>apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC);</p> <ol style="list-style-type: none"> 13) rentgenografia klatki piersiowej w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 albo apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC); 14) pomiar gęstości mineralnej kości (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223 chorych z 4-5 przerzutami do kości); 15) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, w niraparybem w skojarzeniu z octanem abirateronu, Ra-223); 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>albo</p> <p>b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, , dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</p> <p>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</p>	<p>wstrzyknięciach.</p> <p>Dawka leku nie może być modyfikowana.</p> <p>W przypadku stosowania wcześniej docetakselu lub kabazytakselu czas od zakończenia terapii powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie, a gdy pacjent wcześniej przyjmował octan abirateronu, należy zapewnić minimum 5 dniowy odstęp od rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Warunkiem podania kolejnej dawki leku w przypadku, o którym mowa powyżej jest:</p> <p>a) w przypadku hematotoksyczności: działanie powinno zmniejszyć się co najmniej do stopnia 2 wg CTC,</p> <p>b) w przypadku toksyczności innych niż hematologiczne: działanie powinno zmniejszyć się do stopnia 2 wg CTC w przypadku działań żołądkowo-jelitowych lub stopnia 3 wg CTC w przypadku pozostałych działań,</p> <p>c) w przypadku kompresji rdzenia kręgowego, do której dojdzie w trakcie leczenia, stosowanie leku może być kontynuowane, jeżeli zaopatrzenie pacjenta nie</p>	<p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia kabazytakselem);</p> <p>5) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem, niraparybem w skojarzeniu z octanem abirateronu);</p> <p>7) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej;</p> <p>8) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>9) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;</p> <p>10) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Badania laboratoryjne wykonuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> – badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; – przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia kabazytakselem albo dichlorkiem radu Ra-223 oraz jednorazowo w okresie 4-8 tygodni od momentu podania ostatniej dawki dichlorku radu Ra-223; – morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia
<p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</p> <p>1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego o małym obciążeniu przerzutami (z ang. low volume disease) apalutamidem</p> <p>1) stadium wrażliwości na kastrację;</p> <p>2) udokumentowane przeciwwskazania do zastosowania</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>docetakselu;</p> <p>3) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu;</p> <p>4) występowanie ≥ 1 przerzutu do kości (jeśli jest ich ≥ 4 to zmiany muszą być ograniczone do kręgosłupa i miednicy) w badaniu scyntygraficznym;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w narządach miękkich (dopuszczalne przerzuty w węzłach chłonnych);</p> <p>6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej;</p> <p>7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów (kastrowanie farmakologiczne lub chirurgiczne), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej;</p> <p>8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu;</p> <p>9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu osteoporozy);</p> <p>10) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia.</p>	<p>spowoduje opóźnienia podania kolejnej dawki leku o więcej niż 4 tygodnie,</p> <p>d) w przypadku złamania kostnego, do którego dojdzie w trakcie leczenia, podanie kolejnej dawki leku powinno odbyć się w okresie od 2 do 4 tygodni po dokonaniu się złamania.</p> <p>6) kabazytaksel: zalecana dawka wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnej infuzji dożylniej co 3 tygodnie, w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg, podawanym codziennie podczas leczenia.</p> <p>Czas od zakończenia chemioterapii z udziałem docetakselu powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie;</p> <p>W przypadku wystąpienia zdarzeń losowych albo istotnych klinicznie lub ciężkich działań niepożądanych można opóźnić podanie kolejnej dawki leku, jednak nie dłużej niż o 4 tygodnie.</p> <p>Premedykacja:</p> <p>w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem leku kabazytaksel poprzez dożylną podanie następujących produktów leczniczych:</p> <p>a) lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfeniraminu lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania),</p>	<p>olaparybem, niraparybem w skojarzeniu z octanem abirateronu).</p> <p>Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml; 3) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozwidlenia aorty o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1) na podstawie scyntygrafii kości oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub rentgenografii klatki piersiowej; 4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (PSA doubling time – PSA DT) ≤ 10 miesięcy; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo 	<p>b) kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz antagonistę receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).</p>	

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

enzalutamidem).

1.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu

- 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,

lub

progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;

- 3) przed zastosowaniem chemioterapii niestosowanie opioidów z powodu objawów raka gruczołu krokowego (dopuszczalne jest stosowanie opioidów w przeszłości);
- 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu

1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>krokowego z przerzutami kabazytakselem (leczonych wcześniej docetakselem)</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej) u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) nie większa niż 1,5-krotna wartość górnego zakresu normy, a w przypadku niespełnienia tego kryterium konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>4) stężenie bilirubiny całkowitej w granicach normy, a w przypadku gdy stężenie bilirubiny przekracza wartość górnego zakresu normy, ale nie jest większe niż 3-krotna wartość górnego zakresu normy, konieczne jest zmniejszenie dawki zgodnie z zapisami ChPL; nie wolno stosować leku, gdy stężenie bilirubiny przekracza 3-krotną wartość górnego zakresu normy.</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami niraparybem (w skojarzeniu z octanem abirateronu) gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie.

- 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml

lub
progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;
- 3) brak wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) oraz innymi lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC;
- 4) brak wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>5) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>;</p> <p>1.2.6. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem</p> <p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii);</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>;</p> <p>5) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;</p>		
<p>1.2.7. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami dichlorkiem radu Ra-223</p>		
<p>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</p> <p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml,</p> <p>lub</p> <p>progresja zmian w układzie kostnym w badaniach obrazowych;</p> <p>3) progresja po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprivacja androgenowa) lub u chorych, u których</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia).</p> <p>4) potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości (w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości (scyntyografią, pomiarem gęstości mineralnej kości) oraz ocenie ryzyka złamań;</p> <p>5) nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej;</p> <p>6) u chorych otrzymujących wcześniej chemioterapię lub olaparyb ustąpienie klinicznie istotnych działań niepożądanych stanowiących przeciwwskazanie do terapii dichlorkiem radu-223;</p> <p>7) bóle kostne wymagające:</p> <p>a) stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego,</p> <p>lub</p> <p>b) paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>8) niestosowanie wcześniej leczenia z wykorzystaniem</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>strontu-89, samaru-153, renu-186 lub renu-188 w okresie 24 tygodni przed rozpoczęciem leczenia dichlorkiem radu-223;</p> <p>9) niestosowanie jednocześnie innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego z wyjątkiem farmakologicznego leczenia kastracyjnego (analogiem lub antagonistą LHRH);</p> <p>10) nieobecność kompresji rdzenia kręgowego potwierdzonej badaniem klinicznym lub badaniem rezonansu magnetycznego, wymagającej zaopatrzenia miejscowego lub radioterapii (leczenie może zostać podjęte po zakończeniu skutecznego leczenia miejscowego);</p> <p>11) nieobecność jakiegokolwiek z następujących schorzeń współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) niekontrolowana infekcja, b) niewydolność serca w stopniu III lub IV NYHA, c) choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, d) zespół mielodysplastyczny, e) problemy z utrzymaniem stolca; 		
<p>2. Czas leczenia w programie</p> <p>1) w przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamidu albo kabazytakselu albo olaparibu albo niraparybu w skojarzeniu z octanem</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

abirateronu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;

- 2) w przypadku zastosowania dichlorku radu Ra-223 leczenie w programie obejmuje 6 podań leku wykonywanych w odstępach 4 tygodni, chyba że w oparciu o kryteria zakończenia udziału w programie, określone w pkt 3 zostanie podjęta decyzja o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
- b) 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 >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii,
- lub
- a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (nmCRPC), darolutamidem, enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), niraparybem w skojarzeniu z octanem abirateronu,</p> <p>albo</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań</p>		

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

4. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia tym samym lekiem pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.

5.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.5 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego

Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego (załącznik B56 do MZ 30/08/2023).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 60 mg	120 szt.	1240.0, Apalutamid	12380,04	12999,04	12999,04	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 4,5 ml	1274.0, Kabazytaksel	5443,20	5715,36	2570,21	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1274.0, Kabazytaksel	6048,00	6350,40	2855,79	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Cabazitaxel Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 6 ml	1274.0, Kabazytaksel	7257,60	7620,48	3426,95	B.56.	bezpłatny	0
Cabazitaxelum	Eleber, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol. 1,5 ml + 1 fiol. 4,5 ml rozp.	1274.0, Kabazytaksel	3263,76	3426,95	3426,95	B.56.	bezpłatny	0
Darolutamidum	Nubeqa, tabl. powł., 300 mg	112 szt.	1241.0, Darolutamid	13214,88	13875,62	13875,62	B.56.	bezpłatny	0
Enzalutamidum	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg	112 szt.	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	B.56.	bezpłatny	0

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Enzalutamidum	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	1168.0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	B.56.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	1149.0, Olaparyb	10586,16	11115,47	11115,47	<1>B.50.; <2>B.56.; <3>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	1149.0, Olaparyb	10586,16	11115,47	11115,47	<1>B.50.; <2>B.56.; <3>B.85.	bezpłatny	0
Radium dichloridum Ra223	Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL	1 fiol. 6 ml	1170.0, Dichlorek radu Ra-223	18662,40	19595,52	19595,52	B.56.	bezpłatny	0

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Spis Tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (<i>Krzemieniecki 2022</i>).....	19
Tabela 2. Definicje terminów stosowanych w kontekście pacjentów z rozpoznaniem CRPC.....	20
Tabela 3. Zalecenia dotyczące diagnostyki molekularnej pozwalającej wykryć mutacje linii zarodkowej i/lub linii somatycznej (<i>EAU 2023, ESMO 2020, NCCN 2023</i>).....	21
Tabela 4. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (<i>Humphrey 2016, EAU 2023</i>).....	23
Tabela 5. Wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie (<i>GLOBOCAN 2020</i>).....	26
Tabela 6. Wskaźniki umieralności na raka gruczołu krokowego na świecie (<i>GLOBOCAN 2020</i>).....	26
Tabela 7. Dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów spowodowanych rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 C61 sprawozdane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (<i>KRN 2023</i>).....	27
Tabela 8. Dane dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 C61 (<i>Otwarte Dane 2021, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022</i>).....	28
Tabela 9. Liczba mężczyzn, u których w latach 2018-2021 zrefundowano substancje czynne w ramach programu B.56 oraz docetaksel w ramach chemioterapii (z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C6) (<i>JGP 2023, AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022, NFZ 2023</i>).....	29
Tabela 10. Udział chorych na mCRPC z obecnością mutacji genu <i>BRCA1/2</i>	29
Tabela 11. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (<i>JGP 2023</i>).....	31
Tabela 12. Koszty refundacji leków w ramach programu B.56 (<i>JGP 2023</i>).....	31
Tabela 13. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (<i>ZUS 2023</i>).....	32
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (<i>ZUS 2023</i>).....	32
Tabela 15. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (<i>ZUS 2023</i>).....	33
Tabela 16. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (<i>ZUS 2023</i>).....	34
Tabela 17. Leczenie zalecane pacjentom z mCRPC wg konsensusu ekspertów zebranych na APCCC (<i>APCC 2023</i>).....	42
Tabela 18. Leczenie zalecane pacjentom z mCRPC przez NCCN (<i>NCCN 4.2023</i>).....	44
Tabela 19. Leczenie zalecane pacjentom z mCRPC przez CCAFU (<i>CCAFU 2022</i>).....	48
Tabela 20. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mCRPC.....	53
Tabela 21. Kryteria kwalifikacji do leczenia substancjami czynnymi refundowanymi dla chorych na mCRPC w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 30/08/2023).....	62

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Tabela 22. Zestawienie prognozowanych liczb zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 2023-2026.....	71
Tabela 23. Udział chorych na mCRPC z obecnością mutacji genu BRCA1/2.	75
Tabela 24. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy.	76
Tabela 25. Oszacowanie ceny jednostkowej apalutamidu i darolutamidu.	77
Tabela 26. Refundacja i liczba pacjentów leczonych apalutamidem oraz darolutamidem z powodu mHSPC i nmCRPC.....	78
Tabela 27. Częstości stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z nmCRPC z rejestru <i>IQVIA</i>	79
Tabela 28. Liczba pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu nmCRPC lub mHSPC.	80
Tabela 29. Odsetek nowych pacjentów wśród wszystkich pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji.	80
Tabela 30. Liczba nowych pacjentów leczonych hormonoterapią nowej generacji z powodu mHSPC lub nmCRPC.	81
Tabela 31. Częstość występowania progresji choroby w trakcie terapii NGH.	81
Tabela 32. Udział chorych z obecnością mutacji genu BRCA1/2.	82
Tabela 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + AA) – wariant podstawowy.	83
Tabela 34. Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu).	85
Tabela 35. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akeega.....	98
Tabela 36. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla produktów leczniczych zawierających octan abirateronu i enzalutamid odnoszące się do chorych na mCRPC.	101
Tabela 37. Wskazania rejestracyjne i refundacyjne dla produktu leczniczego zawierającego olaparyb odnoszące się do chorych na mCRPC.....	103
Tabela 38. Podsumowanie doboru refundowanych komparatorów.	104
Tabela 39. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	107
Tabela 40. Kryteria PICOS.....	109
Tabela 41. Porównanie kryteriów PCWG2 i PCWG3.	115
Tabela 42. Opis komparatora - enzalutamid.....	121
Tabela 43. Obecny sposób finansowania komparatora – enzalutamid.....	128
Tabela 44. Opis komparatora – octan abirateronu.	129
Tabela 45. Obecny sposób finansowania komparatora – octan abirateronu.	136
Tabela 46. Opis komparatora - olaparyb.....	139
Tabela 47. Obecny sposób finansowania komparatora	148

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Tabela 48. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik do MZ 30/08/2023).....	149
Tabela 49. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	164
Tabela 50. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego w ramach programu lekowego (załącznik B56 do MZ 30/08/2023).....	179

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Piśmiennictwo

- Abida 2017** Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, Danila D, Rathkopf D, Morris M, Slovin S, McLaughlin B, Curtis K, Hyman DM, Durack JC, Solomon SB, Arcila ME, Zehir A, Syed A, Gao J, Chakravarty D, Vargas HA, Robson ME, Joseph V, Offit K, Donoghue MTA, Abeshouse AA, Kundra R, Heins ZJ, Penson AV, Harris C, Taylor BS, Ladanyi M, Mandelker D, Zhang L, Reuter VE, Kantoff PW, Solit DB, Berger MF, Sawyers CL, Schultz N, Scher HI. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 2017 Jul;2017:PO.17.00029.
- Agalliu 2009** Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:1112.
- Annala 2017** Annala M, Struss WJ, Warner EW, Beja K, Vandekerkhove G, Wong A, Khalaf D, Seppälä IL, So A, Lo G, Aggarwal R, Small EJ, Nykter M, Gleave ME, Chi KN, Wyatt AW. Treatment Outcomes and Tumor Loss of Heterozygosity in Germline DNA Repair-deficient Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017 Jul;72(1):34-42.
- Annala 2018** Annala M, Vandekerkhove G, Khalaf D, Taavitsainen S, Beja K, Warner EW, Sunderland K, Kollmannsberger C, Eigl BJ, Finch D, Oja CD, Vergidis J, Zulfiqar M, Azad AA, Nykter M, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Circulating Tumor DNA Genomics Correlate with Resistance to Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. *Cancer Discov.* 2018 Apr;8(4):444-457.
- Antonarakis 2020** Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):594-611.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APCC 2023** Gillissen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, Fizazi K, James ND, Mottet N, Shore N, Small E, Smith M, Swe-eney C, Tombal B, Antonarakis ES, Aparicio AM, Armstrong AJ, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Briganti A, Bristow RG, Bulbul M, Caffo O, Castellano D, Castro E, Cheng HH, Chi KN, Chowdhury S, Clarke CS, Clarke N, Daugaard G, De Santis M, Duran I, Eeles R, Efstathiou E, Efstathiou J, Ngozi Ekeke O, Evans CP, Fanti S, Feng FY, Fonteyne V, Fossati N, Frydenberg M, George D, Gleave M, Gravis G, Halabi S, Heinrich D, Herrmann K, Higano C, Hofman MS, Horvath LG, Hussain M, Jereczek-Fossa BA, Jones R, Kanesvaran R, Kellokumpu-Lehtinen PL, Khamis MM, Klotz L, Kramer G, Leibowitz R, Logothetis CJ, Mahal BA, Maluf F, Mateo J, Matheson D, Mehra N, Merseburger A, Morgans AK, Morris MJ, Mrabti H, Mukherji D, Murphy DG, Murthy V, Nguyen PL, Oh WK, Ost P, O'Sullivan JM, Padhani AR, Pezaro C, Poon DMC, Pritchard CC, Rabah DM, Rathkopf D, Reiter RE, Rubin MA, Ryan CJ, Saad F, Pablo Sade J, Sartor OA, Scher HI, Sharifi N, Skoneczna I, Soule H, Spratt DE, Srinivas S, Sternberg CN, Steuber T, Suzuki H, Sydes MR, Taplin ME, Tilki D, Türkeri L, Turco F, Uemura H, Uemura H, Ürün Y, Vale CL, van Oort I, Vapiwala N, Walz J, Yamoah K, Ye D, Yu EY, Zapatero A, Zilli T, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol.* 2023;83(3):267-293.
- Armstrong 2020** Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, Parli T, Rosbrook B, van Os S, Beer TM. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAİL Trial. *Eur Urol.* 2020;78(3):347-357.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- ASCO-CCO 2014** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Bennett CL, Wootton T, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo KS. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3436-48.
- ASCO-CCO 2022** Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. *J Clin Oncol*. 2022;40(31):3664-3666.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AUA/ASTRO/SUO 2021** Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, Jarrard DF, Kibel AS, Morgan TM, Morgans AK, Oh WK, Resnick MJ, Zietman AL, Cookson MS. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART II. *J Urol*. 2021;205(1):22-29.
- AUA/SUO 2023** Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol*. 2023 Jun;209(6):1082-1090.
- AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.33.2022. Data ukończenia: 3 listopada 2022 r.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AWA/70_AWA_OT.4231.33.2022_Cabazitaxel_Ever_Pharma_BIP_REO-PTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- AWA Lynparza 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.4.2022. Data ukończenia: 1 kwietnia 2022.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REO-PTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Beer 2017** Beer TM, Kwon ED, Drake CG, Fizazi K, Logothetis C, Gravis G, Ganju V, Polikoff J, Saad F, Humanski P, Piulats JM, Gonzalez Mella P, Ng SS, Jaeger D, Parnis FX, Franke FA, Puente J, Carvajal R, Sengeløv L, McHenry MB, Varma A, van den Eertwegh AJ, Gerritsen W. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jan;35(1):40-47.
- Berthold 2008** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-245.
- CADTH 2023** CADTH. Akeega. Project Number: PC0326-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/niraparib-abiraterone-acetate>
Data ostatniego dostępu: 14.07.2023 r.
- Castro 2013** Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Ardern-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):1748-57.

- Castro 2015** Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Ellis S, Frost D, Bancroft E, Cole T, Tischkowitz M, Kennedy MJ, Eason J, Brewer C, Evans DG, Davidson R, Eccles D, Porteous ME, Douglas F, Adlard J, Donaldson A, Antoniou AC, Kote-Jarai Z, Easton DF, Olmos D, Eeles R. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):186-93.
- Castro 2019** Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, Piulats JM, Lorente D, Saez MI, Morales-Barrera R, Gonzalez-Billalabeitia E, Cendón Y, García-Carbonero I, Borrega P, Mendez Vidal MJ, Montesa A, Nombela P, Fernández-Parra E, Gonzalez Del Alba A, Villa-Guzmán JC, Ibáñez K, Rodriguez-Vida A, Magraner-Pardo L, Perez-Valderrama B, Vallespín E, Gallardo E, Vazquez S, Pritchard CC, Lapunzina P, Olmos D. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):490-503.
- CCAFU 2022** Ploussard G, Roubaud G, Barret E, Beauval JB, Brureau L, Créhange G, Dariane C, Fiard G, Fromont G, Gauthé M, Renard-Penna R, Rozet F, Ruffion A, Sargos P, Mathieu R, Roupřët M; Comité de Cancérologie de l'Association française d'Urologie, groupe prostate. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Prog Urol*. 2022 Nov;32(15):1373-1419.
- Chi 2019** Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31. PMID: 31150574.
- ChPL Akeega 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Akeega z dnia 19 kwietnia 2023 r.
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1722.htm>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ChPL Keytruda 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 17.11.2022 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ChPL Lynparza 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza z dnia 04.05.2023 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ChPL Provence 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Provence z dnia 9.05.2015 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provence>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ChPL Xofigo 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo z dnia 07.07.2022 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- ChPL Xtandi 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi z dnia 07.03.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h846.htm>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ChPL Zytiga 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga z dnia 29.06.2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Clarke 2022** Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Mototsugu Oya M, Shore N, Loreda E, Procopio G, de Menezes J, Girotto G, Arslan C, Mehra N, Parnis F, Brown E, Schlürmann E, Jo-ung JY, Sugimoto M, Virizuella JA, Emmenegger U, Navratil J, Buchschacher GL, Poehlein C, Harrington EA, Desai C, Kang J, Saad F. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1 (9):
- Criscuolo 2019** Criscuolo D, Morra F, Giannella R, Cerrato A, Celetti A. Identification of Novel Biomarkers of Homologous Recombination Defect in DNA Repair to Predict Sensitivity of Prostate Cancer Cells to PARP-Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):3100.
- de Bono 2019** De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu SK, Mehra N, Kolinsky M, Roubaud G, Özgüroğlu M, Matsubara N, Gedye C, Choi YD, Padua C, Goessl C, Kohlmann A, Corcoran C, Adelman CA, Allen A, Burgents J, Hussain M. Central, prospective detection of homologous recombination repair gene alterations in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer screened for the PROfound study. Paper presented at: ESMO; 27 September-1 October, 2019; Barcelona, Spain.
- De Nunzio 2018** De Nunzio C, Presicce F, Giacinti S. Castration-resistance prostate cancer: what is in the pipeline?. *Minerva Urologica e nefrologica.*2018;70(1):22-41.
- Delongchamps 2006** Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13:158.
- DGL 01/07/2022** Raport refundacyjny z dnia 01.07.2022 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8231.html>
- DGL 02/08/2022** Raport refundacyjny z dnia 02.08.2022 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html>
- DGL 02/09/2022** Raport refundacyjny z dnia 02.09.2022 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–czerwiec 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- DGL 03/10/2022** Raport refundacyjny z dnia 03.10.2022 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–lipiec 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8272.html>
- DGL 02/11/2022** Raport refundacyjny 02.11.2022 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–sierpień 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8281.html>
- DGL 02/12/2022** Raport refundacyjny z dnia 02.12.2022 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–wrzesień 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8298.html>
- DGL 02/01/2023** Raport refundacyjny z dnia 02.01.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–październik 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html>
- DGL 02/02/2023** Raport refundacyjny z dnia 02.02.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–listopad 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html>
- DGL 01/03/2023** Raport refundacyjny z dnia 01.03.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8350.html>
- DGL 03/04/2023** Raport refundacyjny z dnia 03.04.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8370.html>

- DGL 04/05/2023** Raport refundacyjny z dnia 04.05.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–luty 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8390.html>
- DGL 02/06/2023** Raport refundacyjny z dnia 02.06.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–marzec 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8407.html>
- DGL 06/07/2023** Raport refundacyjny z dnia 06.07.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8437.html>
Data ostatniego dostępu: 16.07.2023 r.
- DGL 01/08/2023** Raport refundacyjny z dnia 01.08.2023 r. w związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2023 r.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8447.html>
- EAU 2023** Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillissen S, J. Grummet, Henry AM, van der Kwast TH, van Leenders GJLH, Mason MD, O'Hanlon S, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D, Wiegel T, Guidelines Associates: Van den Broeck T, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse PPM. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
Dostępne online pod adresem: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Edwards 2010** Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, Kote-Jarai Z, Meitz J, Falconer A, Osin P, Fisher C, Guy M, Jhavar SG, Hall AL, O'Brien LT, Gehr-Swain BN, Wilkinson RA, Forrest MS, Dearnaley DP, Ardern-Jones AT, Page EC, Easton DF, Eeles RA; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators and BAUS Section of Oncology. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. Br J Cancer. 2010 Sep 7;103(6):918-24.
- EMA 2015** EMA. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Condition Specific Guidance. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.

- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ESMO 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Sep;31(9):1119-1134.
- ESMO 2023** Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol.* 2023 Mar 14:S0923-7534(23)00111-4.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- FDA Akeega 2023** FDA approves niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-niraparib-and-abiraterone-acetate-plus-prednisone-brca-mutated-metastatic-castration>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- FDA Keytruda 2023** FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION KEYTRUDA. 04/03/2023. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125514s136lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- FDA Provenge 2019** FDA. PROVENGE (sipuleucel-T). Content current as of: 05/28/2019. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Fizazi 2019** Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *N Engl J Med.* 2022 Sep 1;387(9):860. PMID: 30763142.
- Gallagher 2010** Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 1;16(7):2115-21.
- George 2020** George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, Jiao X, Tangirala K, Sternberg CN, Higano CS. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. 2020 Aug;18(4):284-294.
- George 2023** George DJ, Mohamed AF, Tsai JH, Karimi M, Ning N, Jayade S, Botteman M. Understanding what matters to metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients when considering treatment options: A US patient preference survey. *Cancer Med*. 2023;12(5):6040-6055.
- GLOBOCAN 2020** Globocan 2020. Prostate.
Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Hankey 1999** Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, Ries LA, Merrill RM, Kaplan RS. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jun 16;91(12):1017-24.
- HAS 2023** HAS. AKEEGA (NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen Cilag) - Cancer de la prostate DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 16 mars 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421297/fr/niraparib/acetate-d-abiraterone-janssen-cilag-cancer-de-la-prostate
Data ostatniego dostępu: 14.07.2023 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.
- Hussain 2018** Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Moderska K, Phung D, Krivosihik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494; PMCID: PMC8288034.
- Huynh-Le 2020** Huynh-Le MP, Myklebust TÅ, Feng CH, Karunamuni R, Johannesen TB, Dale AM, Andreasen OA, Seibert TM. Age dependence of modern clinical risk groups for localized prostate cancer-A population-based study. *Cancer*. 2020;126(8):1691-1699.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016.
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
Data ostatniego dostępu: 17.05.2023 r.
- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023).
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Jenkins 2019** Jenkins V, Solis-Trapala I, Payne H, Mason M, Fallowfield L, May S, Matthews L, Catt S. Treatment Experiences, Information Needs, Pain and Quality of Life in Men with Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: Results from the EXTREQOL Study. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*;31(2):99-107.
- JGP 2023** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych na portalu Jednorodne Grupy Pacjentów.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.

- KE Akeega 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 19.4.2023 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "AKEEGA - niraparyb / octan abirateronu".
Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158798/dec_158798_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Kohli 2020** Kohli M, Tan W, Zheng T, Wang A, Montesinos C, Wong C, Du P, Jia S, Yadav S, Horvath LG, Mahon KL, Kwan EM, Fettke H, Yu J, Azad AA. Clinical and genomic insights into circulating tumor DNA-based alterations across the spectrum of metastatic hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer. *EBioMedicine*. 2020 Apr;54:102728.
- Koninckx 2019** Koninckx M, Marco JL, Pérez I, Faus MT, Alcolea V, Gómez F. Effectiveness, safety and cost of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world data analysis. *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(3):314-323.
- Kreis 2021** Kreis K, Horenkamp-Sonntag D, Schneider U, Zeidler J, Glaeske G, Weissbach L. Treatment-Related Healthcare Costs of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Germany: A Claims Data Study. *Pharmacoecon Open*. 2021;5(2):299-310.
- KRN 2023** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Krzemieniecki 2022** Krzemieniecki K, Krzekowski M. 2. Rak gruczołu krokowego. W: Interna Szczeklika. P. Gajewski. *Medycyna Praktyczna*. 2022.
- Kwon 2021** Kwon DH, Chou J, Yip SM, Reimers MA, Zhang L, Wright F, Dhawan MS, Borno HT, Desai A, Aggarwal RR, Wyatt AW, Small EJ, Alva AS, Chi KN, Feng FY, Koshkin VS. Differential treatment outcomes in *BRCA1/2*-, *CDK12*-, and *ATM*-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 2021;127(12):1965-1973.
- Leith 2022** Leith A, Ribbands A, Kim J, Last M, Barlow S, Yang L, Ghate SR. Real-world homologous recombination repair mutation testing in metastatic castration-resistant prostate cancer in the USA, Europe and Japan. *Future Oncol*. 2022 Mar;18(8):937-951. doi: 10.2217/fon-2021-1113. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35043687.
- Leongamornlert 2012** Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, Saunders E, Dadaev T, Castro E, Goh C, Govindasami K, Guy M, O'Brien L, Sawyer E, Hall A, Wilkinson R, Easton D; UKGPCS Collaborators; Goldgar D, Eeles R, Kote-Jarai Z. Germline *BRCA1* mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012 May 8;106(10):1697-701.
- Li 2022** Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, Nielsen HR, Lee A, Yang X, McGuffog L, Parsons MT, Andrulis IL, Arnold N, Belotti M, Borg Å, Buecher B, Buys SS, Caputo SM, Chung WK, Colas C, Colonna SV, Cook J, Daly MB, de la Hoya M, de Pauw A, Delhomelle H, Eason J, Engel C, Evans DG, Faust U, Fehm TN, Fostira F, Fountzilias G, Frone M, Garcia-Barberan V, Garre P, Gauthier-Villars M, Gehrig A, Glendon G, Goldgar DE, Golmard L, Greene MH, Hahnen E, Hamann U, Hanson H, Hassan T, Hentschel J, Horvath J, Izatt L, Janavicius R, Jiao Y, John EM, Karlan BY, Kim SW, Konstantopoulou I, Kwong A, Laugé A, Lee JW, Lesueur F, Mebirouk N, Meindl A, Mouret-Fourme E, Musgrave H, Ngeow Yuen Yie J, Niederacher D, Park SK, Pedersen IS, Ramser J, Ramus SJ, Rantala J, Rashid MU, Reichl F, Ritter J, Rump A, Santamariña M, Saule C, Schmidt G, Schmutzler RK, Senter L, Shariff S, Singer CF, Southey MC, Stoppa-Lyonnet D, Sutter C, Tan Y, Teo SH, Terry MB, Thomassen M, Tischkowitz M, Toland AE, Torres D, Vega A, Wagner SA, Wang-Gohrke S,

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- Wappenschmidt B, Weber BHF, Yannoukakos D, Spurdle AB, Easton DF, Chenevix-Trench G, Ottini L, Antoniou AC. Cancer Risks Associated With *BRCA1* and *BRCA2* Pathogenic Variants. *J Clin Oncol*. 2022 May 10;40(14):1529-1541.
- Liu 2019** Liu J, Near A, Chiarappa JA, Wada K, Tse J, Burudpakdee C, Behl A, Ranganath R, Antonarakis ES. Clinical outcomes associated with pathogenic genomic instability mutations in prostate cancer: a retrospective analysis of US pharmacy and medical claims data. *J Med Econ*. 2019;22(10):1080-1087.
- Matthew 2018** Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29420164.
- Milbury 2022** Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, Sawchyn B, Gjoerup O, Meng W, Skoletsky J, Concepcion AD, Tang Y, Bai X, Dewal N, Ma P, Bailey ST, Thornton J, Pavlick DC, Frampton GM, Lieber D, White J, Burns C, Vietz C. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One*. 2022 Mar 16;17(3):e0264138. doi: 10.1371/journal.pone.0264138. PMID: 35294956; PMCID: PMC8926248.
- Mitra 2008** Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, Bancroft E, Doherty R, Kote-Jarai Z, Peock S, Easton D; IMPACT and EMBRACE Collaborators; Eeles R. Prostate cancer in male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer*. 2008 Jan 29;98(2):502-7.
- MPZ 2018** Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii 2018. Dostępne online pod adresem: <http://www.mpz.mz.gov.pl/mapy-kardiologiczne-i-onkologiczne/>
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 30/08/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
- Na 2017** Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, Ewing CM, Zhang L, Novakovic K, Petkewicz J, Gulukota K, Helseth DL Jr, Quinn M, Humphries E, Wiley KE, Isaacs SD, Wu Y, Liu X, Zhang N, Wang CH, Khandekar J, Hulick PJ, Shevrin DH, Cooney KA, Shen Z, Partin AW, Carter HB, Carducci MA, Eisenberger MA, Denmeade SR, McGuire M, Walsh PC, Helfand BT, Brendler CB, Ding Q, Xu J, Isaacs WB. Germline Mutations in *ATM* and *BRCA1/2* Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol*. 2017 May;71(5):740-747.
- Narod 2008** Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, Cummings S, Olopade O, Stoppa-Lyonnet D, Couch F, Wagner T, Warner E, Foulkes WD, Saal H, Weitzel J, Tulman A, Poll A, Nam R, Sun P; Hereditary Breast Cancer Study Group; Danquah J, Domchek S, Tung N, Ainsworth P, Horsman D, Kim-Sing C, Maugard C, Eisen A, Daly M, McKinnon W, Wood M, Isaacs C, Gilchrist D, Karlan B, Nedelcu R, Meschino W, Garber J, Pasini B, Manoukian S, Bellati C. Rapid progression of prostate cancer in men with a *BRCA2* mutation. *Br J Cancer*. 2008 Jul 22;99(2):371-4.
- NCCN 2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Early Detection. Version 1.2023 — January 9, 2023

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- NCCN 4.2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2023 — September 7, 2023
- NCPE 2023** NCPE. Niraparib in combination with abiraterone acetate (Akeega®). HTA ID: 23032. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/niraparib-in-combination-with-abiraterone-acetate-akeega-hta-id-23032/>
Data ostatniego dostępu: 17.07.2023 r.
- NFZ 2023** Uchwała Rady NFZ Nr 8/2023/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- NICE 2023** NICE. Niraparib with abiraterone acetate and prednisone for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer TS ID 10523. Awaiting development [GID-TA11114]Expected publication date: TBC. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11114>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- Nibid 2023** Nibid L, Sabarese G, Righi D, Rossi SM, Merlini G, Crucitti P, Vincenzi B, Tonini G, Perrone G. Feasibility of Comprehensive Genomic Profiling (CGP) in Real-Life Clinical Practice. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 19;13(4):782. doi: 10.3390/diagnostics13040782. PMID: 36832270; PMCID: PMC9955416.
- Nyberg 2020** Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong KR, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):24-35.
- Nyberg 2022** Nyberg T, Tischkowitz M, Antoniou AC. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2022; 126:1067.
- Otwarte Dane 2021** Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków). Zbiór danych. Opracowanie własne. Dostępne online pod adresem: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2556,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadcz>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- PCWG3 2016** Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402-18.
- Petrylak 2004** Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1513-1520.

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- Pollard 2017** Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol.* 2017;4(1):37-43.
- PTOK 2013** Stelmach A, Potemski P, Borówka A, Chłosta PL, Demkow T, Fijuth J, Jaszczyński J, Wysocki PJ. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- PTOK/PTU 2023** Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech AK, Dobruch J, Gronostaj K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Milecki P, Okoń K, Potocki P, Przydacz M, Skoneczna I, Wasąg B, Wiechno P, Żołnierz J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.* Ahead of print. Opublikowany online 2023-05-23. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325 Data ostatniego dostępu: 13.09.2023 r.
- Restelli 2017** Restelli U, Ceresoli GL, Croce D, Evangelista L, Maffioli LS, Gianoncelli L, Bombardieri E. Economic burden of the management of metastatic castrate-resistant prostate cancer in Italy: a cost of illness study. *Cancer Manag Res.* 2017;9:789-800. Erratum in: *Cancer Manag Res.* 2018 Mar 27;10 :613.
- Ryan 2015** Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2015;16(2):152-160.
- Scott 2021** Scott RJ, Mehta A, Macedo GS, Borisov PS, Kanesvaran R, El Metnawy W. Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. *Oncotarget.* 2021;12(16):1600-1614.
- Shore 2021** Shore ND, Laliberté F, Ionescu-Ittu R, Yang L, Mahendran M, Lejeune D, Yu LH, Burgents J, Duh MS, Ghatge SR. Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors. *Adv Ther.* 2021;38(8):4520-4540.
- Shore 2021a** Shore N, Oliver L, Shui I, Gayle A, Wong OY, Kim J, Payne S, Amin S, Ghatge S. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations. *J Urol.* 2021;205(4):977-986.
- Shore 2021b** Shore N, Ionescu-Ittu R, Yang L, Laliberté F, Mahendran M, Lejeune D, Yu L, Burgents J, Duh MS, Ghatge SR. Real-world genetic testing patterns in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2021 Aug;17(22):2907-2921.
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.* Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_20130301.pdf

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- Teyssonneau 2021** Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, Soubeyran I, Sevenet N, Roubaud G. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):51.
- Thurin 2020** Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, Roumiguié M, Le Moulec S, Capone C, Pierrès M, Lamarque S, Jové J, Bignon E, Droz-Perroteau C, Moore N, Blin P. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101833.
- Thurin 2022** Thurin NH, Rouyer M, Jové J, Gross-Goupil M, Haaser T, Rébillard X, Soulié M, de Pouvourville G, Capone C, Bazil ML, Messaoudi F, Lamarque S, Bignon E, Droz-Perroteau C, Moore N, Blin P. Abiraterone acetate versus docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: a cohort study within the French nationwide claims database. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022 Sep;15(9):1139-1145.
- Tryggvadóttir 2007** Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Rafnar T, Thorlacius S, Jonsson E, Eyfjord JE, Tulinius H. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jun 20;99(12):929-35.
- UR NFZ 08/2023** Uchwała Nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
Dostęp on-line pod adresem: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html>
Data ostatniego dostępu: 14.07.2023 r.
- Wallace 2021** Wallace KL, Landsteiner A, Bunner SH, Engel-Nitz NM, Luckenbaugh AN. Increasing prevalence of metastatic castration-resistant prostate cancer in a managed care population in the United States. *Cancer Causes Control.* 2021;32(12):1365-1374.
- Wojciechowska 2022** Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa 2022.
Dostępne online pod adresem: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.
- ZUS 2023** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 19.09.2023 r.