

Załącznik nr 1. Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr OT.423.1.17.2024.2.DR z dnia 28 marca 2024 r.

W odpowiedzi na niezgodności dotyczące wszystkich analiz proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

I. Uwagi do całości analiz:

Uwaga 1) Populacja uwzględniona w analizach nie jest zgodna z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana. Analizy Wnioskodawcy nie są dostosowane do zapisów uzgodnionego programu lekowego m.in. w zakresie kryteriów ECOG (§ 4, 5 i 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy: W proponowanym, złożonym wraz z wnioskiem refundacyjnym Programie Lekowym zawarto kryterium ECOG 0-1. Zmiana na ECOG 0-2 nastąpiła w wyniku decyzji Ministerstwa Zdrowia w ramach procesu uzgadniania Programu Lekowego. Do badania *MAGNITUDE* kwalifikowano chorych ze statusem sprawności ECOG 0-1, w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dla ECOG 2. Również w badaniach dla komparatorów ocenianych w raporcie (*COU-AA-302*, *COU-AA-302 Asia*, *HEAT*, *PREVAIL*, *PREVAIL Asia*) brak jest pacjentów ze statusem sprawności ECOG równym 2 (ze względu na przyjęte w badaniach kryteria włączenia). Jedynie w badaniu *Khalaf 2019* (ENZ vs AAP) oraz *PROfound* (OLA vs kontrola) dopuszczano włączenie pacjentów o statusie sprawności ECOG równym 2. Łącznie w obu tych badaniach pacjenci z ECOG 2 stanowili 11% populacji (48/447). W analizie wpływu na budżet oszacowano liczbę pacjentów, którzy otrzymają leczenie produktem leczniczym Akeega w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej na ■ w pierwszym roku oraz ■ w drugim roku. Uwzględnienie pacjentów z ECOG spowodowałoby wzrost liczby pacjentów o ■ pacjentów w pierwszym roku oraz ■ w roku drugim, przy czym w populacji pacjentów otrzymujących wcześniejsze leczenie hormonoterapią nowej generacji wzrost liczby pacjentów byłby marginalny, tzn.

Uwaga 2) Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Na dzień złożenia wniosku dostępny był komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2023 r. Ponadto, zgodnie z Bazą Aktów Własnych NFZ, uwzględnione w AE i AWB zarządzenie nr 61/2022/DSOZ zostało uchylone w całości.

Dodatkowo w analizie ekonomicznej posługiwano się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku danymi dotyczącymi ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanymi ze względu na płeć, publikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) z 2021 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne były dane GUS z 2022 r.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odniesieniu do uwagi Agencji o aktualności danych na dzień złożenia wniosku, złożona analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet oraz model elektroniczny wykorzystany do obliczeń na potrzeby obu analiz (wersje 1.1 przekazane 18 grudnia 2023 r.) posiadały aktualne na dzień złożenia wniosku koszty rozliczenia wybranych substancji czynnych opublikowanych w komunikacie DGL, gdzie uwzględniono dane z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2023 r. opublikowanego 31 października 2023 r.

W odniesieniu do uwagi Agencji dotyczących zarządzenia nr 61/2022/DSOZ oraz danych Głównego Urzędu Statystycznego, Analitycy Agencji słusznie wskazali zastosowanie nieaktualnych danych na dzień złożenia wniosku. W zaktualizowanych analizach oraz modelu ekonomicznym zaktualizowano obliczenia o aktualnie obowiązujące dane. Należy zaznaczyć, że wcześniej uwzględnione koszty z uchylonego zarządzenia nr 61/2022/DSOZ nie uległy zmianie względem obowiązującego zarządzenia nr 57/2023/DSOZ, z kolei wykorzystanie danych dotyczących ryzyka zgonu w danym wieku, stratyfikowanymi ze względu na płeć, publikowanymi przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) z 2022 r. miało marginalny wpływ na osiągnięte wyniki zdrowotne w analizie. Zaktualizowane wyniki analiz o najnowsze dane z obwieszczenia MZ, komunikatów DGL oraz Uchwał Rady NFZ przedstawiono w Załącznikach 1-4.

II. W ramach analizy klinicznej (AKL):

Uwaga 1) Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W tabeli 5. AKL Wnioskodawcy w ramach kryteriów włączenia i wykluczenia oceniana interwencja, będącą skojarzeniem dwóch substancji (niraparyb + octan abirateronu), została zdefiniowana bez określenia, czy postać farmaceutyczna leku jest zgodna z zarejestrowanymi prezentacjami leku Akeega, tj. skojarzenie dwóch substancji czynnych dostępnych w jednej tabletkce powlekanej.

Uwaga 2) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na brak odniesienia się w ramach kryteriów selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy do postaci farmaceutycznej wnioskowanego leku (skojarzenie dwóch substancji czynnych w jednej tabletkce powlekanej), do AKL Wnioskodawcy włączono badanie MAGNITUDE oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej, w którym, jak wskazano w dokumentach źródłowych do badania (protokół badania, publikacje) oraz w AKL Wnioskodawcy, w ramieniu interwencji stosowano niraparyb w kapsułkach w dawce 200 mg (2×100 mg) oraz octan abirateronu w tabletkach w dawce 1000

mg (4×250 mg). Biorąc pod uwagę powyższe, proszę o przedstawienie w ramach AKL badań biorównoważności (lub równorzędności terapeutycznej) skojarzenia niraparybu i octanu abirateronu w jednej tabletkie w porównaniu do skojarzenia obu wymienionych wyżej substancji czynnych stosowanych oddzielnie w postaci kapsułek i tabletek odpowiednio dla niraparybu i octanu abirateronu (w związku z włączeniem do analizy klinicznej badania MAGNITUDE).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Postacią wnioskowaną leku Akeega są tabletki powlekane zawierające skojarzenie niraparybu i octanu abirateronu w dawkach stałych (FDC, *fixed-dose combination*) 50 mg/500 mg i 100 mg/500 mg.

- Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera tosyłan niraparybu jednowodny w ilości równoważnej 50 mg niraparybu i 500 mg octanu abirateronu w ilości równoważnej 446 mg abirateronu.
- Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane: Każda tabletki powlekana zawiera tosyłan niraparybu jednowodny w ilości równoważnej 100 mg niraparybu i 500 mg octanu abirateronu w ilości równoważnej 446 mg abirateronu.

W ramach przeglądu systematycznego uwzględniano interwencję stanowiącą skojarzone stosowanie niraparybu (NIR) w dawce 200 mg oraz octan abirateronu (AA) w dawce 1000 mg, nie wykluczając możliwości stosowania leków osobno (tak podawano interwencję w badaniu rejestracyjnym). W badaniu *MAGNITUDE* w ramieniu interwencji stosowano bowiem niraparyb (NIR) w kapsułkach w dawce 200 mg (2×100 mg) oraz octan abirateronu (AA) w tabletkach w dawce 1000 mg (4×250 mg), czyli podawano dwa oddzielnie podawane leki (SAC, *single-agent combination*).

Biorąc pod uwagę powyższe, poniżej przedstawiono ocenę biorównoważności (lub równorzędności terapeutycznej) skojarzenia niraparybu i octanu abirateronu w jednej tabletkie (FDC) w porównaniu do skojarzenia obu wymienionych wyżej substancji czynnych stosowanych oddzielnie (SAC) w postaci kapsułek i tabletek odpowiednio dla niraparybu i octanu abirateronu. Opisane poniżej wyniki zaprezentowane były w materiałach *EPAR 2023*.

Ocenę **biorównoważności** NIR/AA 100/500 mg w postaci skojarzonych tabletek FDC i oddzielnych SAC przeprowadzono w ramach badania 67652000PCR1001 (**BA/BE Study**).

Biorównoważność tabletki FDC 50/500 mg z SAC potwierdzają wyniki względnych ocen biodostępności (BA, *bioavailability*) i dodatkowych analiz porównujących FDC-LS (LS, *low strength* – mniejszej dawki) z SAC w badaniu *BA/BE*, a także dodatkowych badań *in silico* biorównoważności (BE, *bioequivalence*) opartych na modelu PopPK.

Ocena początkowej biodostępności NIR+AA

W badaniu 64091742PCR2002, **QUEST Combination 3** oceniano początkową względną biodostępność (BA) niraparybu plus AA. Badanie *QUEST* to wielośrodkowe, otwarte badanie fazy 1b-2, oceniające stosowanie niraparybu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów chorych na mCRPC z lub bez zmian w genach HRR. Część *Combination 3* badania *QUEST* była częściowo randomizowanym (tylko Kohorta 1), badaniem prowadzonym w układzie grup równoległych, mającym na celu ocenę farmakokinetyki (PK, *pharmacokinetics*) i bezpieczeństwa trzech formułacji tabletek FDC NIR+AA u 68 chorych na mCRPC.

Głównym celem była ocena względnej biodostępności (BA) dwóch formułacji o FDC-RS (RC, *regular strenght* – w standardowej dawce) niraparybu i AA w porównaniu do niraparybu i AA koadministrowanych jako SAC u osób z mCRPC na czczo. Dodatkowym celem była ocena PK tabletki o

mniejszej dawce – FDC-LS (LS, *low strenght*). Próbkę krwi pobierano seryjnie przed i do 168 godzin po podaniu dawki leku. Ogółem, stwierdzono porównywalną ekspozycję na niraparyb dla dawek FDC1-RS i FDC2-RS, ale wyższą ekspozycję na abirateron dla dawki FDC2-RS w porównaniu do FDC1-RS. Z tego powodu formułację FDC1 (RS i LS) wybrano do dalszych badań klinicznych. Wyniki te zaprezentowano w poniższych tabelach.

Metodyka badania <i>QUEST</i>				
Kohorta	Grupa	N chorych	Faza oceny PK (na czczo) ¹	Faza wydłużona ² (na czczo zmodyfikowane ³)
			Dni 1-8	(C1D1 do EOT) C1D1 = dzień 8 po 168h po próbce PK
1	A	17	Pojedyncza dawka SAC: 200 mg niraparybu/1000 mg AA	SAC: Niraparyb 200 mg QD AA 1000 mg QD prednizon 5 mg BID Lub SAC: AA 1000 mg QD prednizon 5 mg BID ⁴
	B	17	Pojedyncza dawka FDC1-RS (G010): 200 mg niraparybu/1000 mg AA	
2	C	17	Pojedyncza dawka FDC2-RS (G012): 200 mg niraparybu/1000 mg AA	
3	D	17	Pojedyncza dawka FDC1-LS (G009): 100 mg niraparybu/1000 mg AA	

1 – nie spożywanie pokarmu ani płynów (z wyłączeniem wody niegazowanej) przez >10 godzin przed podaniem leku; picie wody było dozwolone do 2 godzin przed przyjęciem badanego leku;

2 – pacjenci kontynuują leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, wycofania zgody, utraty z obserwacji, braku korzyści klinicznej w opinii badacza lub zakończenia badania przez sponsora;

3 – przyjmowanie leku na pusty żołądek: przyjmowanie leku ≥ 1 przed lub ≥ 2 godzin po posiłku;

4 – chorzy otrzymywali NIR+AA lub tylko AA QD, każde w skojarzeniu z 5 mg prednizonu (lub prednizolonu) BID, w trakcie fazy wydłużonej według uznania badacza, kierując się statusem zmian w genie HRR.

Terapie z grup A i B były przydzielone losowo, podczas gdy pacjenci byli przydzielani do terapii C i D.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki parametrów PK biodostępności niraparybu w osoczu po podaniu jednej dawki 100 mg lub 200 mg niraparybu z 1000 mg AA chorych na mCRPC (*QUEST Combination 3*).

Biodostępność niraparybu po podaniu jednej dawki NIR 100 mg lub 200 mg z 1000 mg AA, <i>QUEST Combination 3</i>				
	Średnia (SD); t _{max} : mediana (zakres)			
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC	Kohorta 1B NIR+AA, FDC1-RS	Kohorta 2 NIR+AA, FDC2-RS	Kohorta 3 NIR+AA, FDC1-LS
N	16	16 ¹	17	17 ²
C _{max} [ng/ml]	428 (189)	398 (160)	417 (176)	193 (65,3)
t _{max} [h]	2,00 (1,50-8,02)	2,02 (1,50-7,92)	3,00 (1,50-7,92)	2,00 (1,50-4,03)
AUC _{0-168h} [ng·h/ml]	14672 (7346)	11862 (4973)	13321 (5843)	5214 (1769)
C _{max} /dawkę [ng/ml]	ND	ND	ND	385 (131)
AUC _{0-168h} /dawkę [ng·h/ml]	ND	ND	ND	10428 (3538)

1 – N=15 dla AUC_{0-168h};

2 – N=16 dla AUC_{0-168h} i AUC_{0-168h}/dawkę.

Dawka znormalizowana do 200 mg.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki porównania parametrów PK dla niraparybu, w tym stosunek średnich geometrycznych (GMR) dla kohort otrzymujących dawkę NIR+AA FDC z kohortą 1A otrzymującą NIR+AA SAC.

Analiza statystyczna parametrów PK dla NIR po podaniu jednej dawki NIR 100 mg lub 200 mg z 1000 mg AA, <i>QUEST Combination 3</i>					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC (referencyjna)	Kohorta 1B NIR+AA, FDC1-RS (testowa)			
N	16	16			
C _{max} [ng/ml]	390	366	93,96	(71,78; 123,00)	47,2
AUC _{0-168h} [ng·h/ml] ¹	13120	10911	83,16	(62,91; 109,95)	48,2
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC (referencyjna)	Kohorta 2 NIR+AA, FDC2-RS (testowa)	GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	N	16			
C _{max} [ng/ml]	390	386	98,98	(76,50; 128,07)	45,8
AUC _{0-168h} [ng·h/ml]	13120	12045	91,81	(68,76; 122,57)	52,0
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC (referencyjna)	Kohorta 3 NIR+AA, FDC1-LS (testowa)	GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	N	16			
C _{max} [ng/ml]	390	361	92,78	(72,18; 119,26)	44,5
AUC _{0-168h} [ng·h/ml] ²	13120	9934	75,72	(59,24; 96,79)	42,7

1 – N=15 dla grupy testowej;

2 – N=16 dla grupy testowej.

Dawka znormalizowana do 200 mg.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki parametrów PK biodostępności octanu abirateronu (AA) w osoczu po podaniu jednej dawki 100 mg lub 200 mg niraparybu z 1000 mg AA chorych na mCRPC (*QUEST Combination 3*).

Biodostępność octanu abirateronu po podaniu jednej dawki NIR 100 mg lub 200 mg z 1000 mg AA, <i>QUEST Combination 3</i>				
	Średnia (SD); t _{max} : mediana (zakres)			
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC	Kohorta 1B NIR+AA, FDC1-RS	Kohorta 2 NIR+AA, FDC2-RS	Kohorta 3 NIR+AA, FDC1-LS
N	16	16 ¹	17	17 ²
C _{max} [ng/ml]	145 (127)	154 (120)	181 (184)	180 (162)
t _{max} [h]	2,49 (1,47-8,00)	1,74 (1,00-9,92)	2,00 (1,50-6,00)	1,52 (1,00-3,00)
AUC _{0-168h} [ng·h/ml]	836 (698)	846 (808)	1108 (1240)	832 (728)

1 – N=15 dla AUC_{0-168h};

2 – N=16 dla AUC_{0-168h}.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki porównania parametrów PK dla octanu abirateronu, w tym stosunek średnich geometrycznych (GMR) dla kohort otrzymujących dawkę NIR+AA FDC z kohortą 1A otrzymującą NIR+AA SAC.

Analiza statystyczna parametrów PK dla AA po podaniu jednej dawki NIR 100 mg lub 200 mg z 1000 mg AA, <i>QUEST Combination 3</i>					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC (referencyjna)	Kohorta 1B NIR+AA, FDC1-RS (testowa)			
N	16	16			
C _{max} [ng/ml]	82,6	112	135,14	(68,26; 267,54)	162,9

AUC _{0-168h} [ng·h/ml] ¹	516	596	115,53	(60,14; 221,92)	146,1
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC (referencyjna)	Kohorta 2 NIR+AA, FDC2-RS (testowa)			
N	16	17			
C _{max} [ng/ml]	82,6	124	150,72	(77,46; 293,24)	160,0
AUC _{0-168h} [ng·h/ml]	516	760	147,24	(79,85; 271,53)	138,8
	Kohorta 1A NIR+AA, SAC (referencyjna)	Kohorta 3 NIR+AA, FDC1-LS (testowa)			
N	16	17			
C _{max} [ng/ml]	82,6	132	160,01	(83,47; 306,74)	153,9
AUC _{0-168h} [ng·h/ml] ²	516	656	127,09	(70,20; 230,06)	128,8

1 – N=15 dla grupy testowej;

2 – N=16 dla grupy testowej;

PK – farmakokinetyka.

Ocena NIR+AA, badanie BA/BE

To otwarte, wielośrodkowe badanie z randomizacją, w sposób sekwencyjny oceniające biorównoważność tabletki skojarzonej (FDC, *fixed-dose combination*) o standardowej dawce (RS, *regular-strength*) zawierającej NIR/AA w porównaniu do jednoczesnego podawania pojedynczych leków (SAC, *single agent combination*) NIR i AA w stanie równowagi (SS, *steady state*) i oceniające względną farmakodynamikę (PD) tabletki skojarzonej (FDC) o małej dawce (LS, *low-strengt*) zawierającej NIR/AA w porównaniu do jednoczesnego podawania pojedynczych leków (SAC) NIR i AA versus the SAC po podaniu pojedynczej dawki, u chorych na mCRPC.

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę i opis sekwencji leczenia stosowany w fazie z randomizacją i fazie wydłużonej.

Metodyka badania BA/BE i sekwencje leczenia w fazie z randomizacją					
Liczba sekwencji	Liczba pacjentów	Faza leczenia			
		Faza oceny PK ¹ (na czczo zmodyfikowane) ³			Faza wydłużona ² (na czczo zmodyfikowane) ³
		Względna BA	BE dla RS FDC przez 2-kierunkowy <i>cross over</i>		
		Okres 1 Dawka pojedyncza	Okres 2 Dawki wielokrotne	Okres 3 Dawki wielokrotne	Dawki wielokrotne
		1-tyg. okres <i>run-in</i> z podaniem pojedynczej dawki w dniu -7 badania	C1D1-C1D11	C1D12-C1D22	(C1D23-Cykl X)
		Dni badania -7 do -1 ⁴	Dni badania 1 do 11	Dni badania 12 do 22	Dni badania ≥23
1	30	<u>Leczenie A</u> 100 mg NIR/ 1000 mg AA jako SAC ⁵	<u>Leczenie B</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako SAC ⁶	<u>Leczenie D</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako RS FDC tabletki ⁷	Leczenie przewlekłe 1000 mg AA QD + 5 mg prednizonu/ prednizolonu BID i NIR 200 mg QD
2	30	<u>Leczenie A</u> 100 mg NIR/ 1000 mg AA jako SAC ⁵	<u>Leczenie D</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako RS FDC tabletki ⁷	<u>Leczenie B</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako SAC ⁶	jako SAC lub Leczenie przewlekłe 1000 mg AA QD

3	30	<u>Leczenie C</u> 100 mg NIR/ 1000 mg AA jako LS FDC tabletki ⁸	<u>Leczenie B</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako SAC ⁶	<u>Leczenie D</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako RS FDC tabletki ⁷	+ 5 mg prednizonu/ prednizolonu BID jako SAC
4	30	<u>Leczenie C</u> 100 mg NIR/ 1000 mg AA jako LS FDC tabletki ⁸	<u>Leczenie D</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako RS FDC tabletki ⁷	<u>Leczenie B</u> 200 mg NIR/ 1000 mg AA jako SAC ⁶	

1 – w trakcie powtarzanego dawkowania (Okres 2 i 3) wszyscy chorzy otrzymywali NIR i AA QD w skojarzeniu z 5 mg prednizonu (lub prednizolonu) BID;

2 – w trakcie fazy wydłużonej chorzy otrzymywali NIR i AA lub tylko AA QD, każde w skojarzeniu z 5 mg prednizonu (lub prednizolonu) BID według uznania badacza, kierując się statusem zmian w genie HRR; chorzy kontynuowali leczenie do momentu progresji choroby, wycofania zgody, utraty z obserwacji, braku korzyści klinicznej w opinii badacza, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub do zakończenia badania przez sponsora;

3 – przyjmowanie leku na pusty żołądek: przyjmowanie leku ≥ 1 przed lub ≥ 2 godzin po posiłku;

4 – po dniu -1 badania następował dzień 1 badania. Dzień -7 badania mógł także zacząć się w dniu -6, -5 lub -4 badania;

5 – oddzielne leki podawano jako 1x kapsułka 100 mg NIR i 4x tabletki 250 mg AA jako pojedyncza dawka;

6 – oddzielne leki podawano jako 2x kapsułka 100 mg NIR i 4x tabletki 250 mg AA jako dawka QD;

7 – RS FDC podawane jako 2x FDC tabletki (100 mg NIR/500 mg AA) jako dawka QD;

8 – LS FDC podawane jako 2x FDC tabletki (50 mg NIR/500 mg AA) jako pojedyncza dawka.

Cele i punkty końcowe badania BA/BE

Cele	Punkty końcowe
Pierwszorzędowy	
Ocena BE tabletki RS FDC zawierającej NIR i AA w odniesieniu do NIR i AA podawanych równocześnie jako pojedyncze leki w stanie równowagi, w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC (Okres 2 i 3).	Parametry PK ($C_{max,SS}$, $AUC_{0-24h,SS}$ i współczynniki odniesienia do wartości referencyjnych dla tych parametrów) dla NIR i AA w stanie równowagi.
Drugorzędowy	
Ocena względnej BA tabletki LS FDC zawierającej NIR i AA w odniesieniu do NIR i AA podawanych równocześnie jako pojedyncze leki, po podaniu pojedynczej dawki, w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC (Okres 1).	Parametry PK (C_{max} , AUC_{0-72h} i współczynniki odniesienia do wartości referencyjnych dla tych parametrów) dla NIR i AA po podaniu pojedynczej dawki.
Porównanie PD AA (stężenie testosteronu w surowicy) po wielokrotnym podaniu dawek tabletki RS FDC zawierającej NIR i AA z PD AA po podaniu NIR i AA podawanych równocześnie jako pojedyncze leki (Okres 2 i 3).	Parametry PD (stężenie testosteronu w surowicy i współczynnik odniesienia do wartości referencyjnych) dla NIR i AA w stanie równowagi.
Ocena bezpieczeństwa NIR w skojarzeniu z AAP u chorych na mCRPC.	Częstość występowania i nasilenie AEs i ocena bezpieczeństwa na podstawie parametrów laboratoryjnych.

BA – biodostępność; BE – biorównoważność; PK – farmakokinetyka; PD – farmakodynamika

Ocena biorównoważności (BE), analiza statystyczna

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi PK do porównania tabletki RS FDC z SAC były $C_{max,SS}$ i $AUC_{0-24h,SS}$.

Do analizy statystycznej wykorzystano liniowy model efektów mieszanych, jako efekty stałe (*fixed*) przyjmując leczenie, okres, sekwencję leczenia, a podmiot w sekwencji jako efekt losowy (*random*). Model ten wykorzystano do oszacowania najmniejszych średnich kwadratów (LSM, *least square means*) i wariancji wewnątrzsobniczej. Przed analizą dane przekształcono za pomocą logarytmu. Uzyskano szacunki punktowe i 90% CI dla GMR dla $C_{max,SS}$ i $AUC_{0-24h,SS}$ pomiędzy leczeniem testowym (Leczenie D) i referencyjnym (Leczenie B) dla niraparybu i abirateronu. Jako analizę wtórną, w analizie statystycznej do oceny BE zastosowano model ANOVA obejmujący leczenie, okres, sekwencję i pacjenta w sekwencji jako ustalone efekty. W modelu tym nie uwzględniono żadnego efektu losowego.

Ocena biodostępności (BA), analiza statystyczna

Pierwszorzędowymi parametrami PK w analizie statystycznej były C_{max} i AUC_{0-72h} dla niraparybu i AA. Dla parametrów PK przekształconych logarytmicznie zastosowano model ANOVA z leczeniem jako ustalonym efektem, a wyniki przedstawiono w oryginalnej skali po transformacji, zdelogarytmowaniu.

Dodatkowa analiza sparowanych danych w celu oceny porównywalności ekspozycji na abirateron pomiędzy formulacjami FDC-LS i SAC

W celu dalszej oceny względnego BA preparatu FDC-LS w porównaniu z SAC u tych samych pacjentów, w oparciu o dużą zmienność międzyosobniczą zaobserwowaną dla FDC-LS w początkowej analizie, porównując ekspozycję pomiędzy grupami Leczenia C i A, dla abirateronu wykonano dodatkową analizę podgrup przy użyciu danych dotyczących pojedynczej sekwencji (wyodrębnione dane dla Leczenia C i B w oparciu o sekwencje leczenia CBD i CDB), ponieważ wykazano, że PK abirateronu w dawce 1000 mg jest liniowa i stacjonarna.

Dla porównania C_{max} (ponieważ Leczenie C było schematem jednodawkowym), $C_{max,SS}$ abirateronu dla tej grupy obliczono przy użyciu nieparametrycznej metody superpozycji i współczynników akumulacji uzyskanych z modelu PopPK.

Dla porównania AUC abirateronu obliczono $AUC_{0-\infty}$ abirateronu dla Leczenia C, które porównano z obserwowanym $AUC_{0-24h,SS}$ w Leczeniu B.

Do oszacowania średnich najmniejszych kwadratów (LSM) i wariacji wewnątrzosobniczej zastosowano liniowy model mieszanych efektów, obejmujący leczenie jako efekt stały i pacjenta jako efekt losowy. Dla abirateronu szacowano punktowe i 90% przedziały ufności dla GMR dla $C_{max,SS}$ i AUC ($AUC_{0-\infty}$ dla Leczenia C i $AUC_{0-24h,SS}$ dla Leczenia B) pomiędzy leczeniem testowym (Leczenie C) a leczeniem referencyjnym (Leczenie B).

WYNIKI

Niraparyb, FDC-RS ocena biorównoważności (BE)

Tabela poniżej prezentuje wyniki parametrów PK dla niraparybu w stanie równowagi (SS, *Steady State*) po podaniach wielokrotnych (*multiple-dose*) 200 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie B, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-RS) (Leczenie D), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Porównanie parametrów PK dla NIR pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC		
	Średnia (SD); $t_{max,SS}$: mediana (zakres)	
	Leczenie B SAC	Leczenie D FDC-RS
Okres 2 i 3		
N	118 ¹	122 ²
$C_{trough,SS}$ [ng/ml]	425 (186)	434 (184)
$C_{max,SS}$ [ng/ml]	808 (265)	831 (270)
$t_{max,SS}$ [h]	3,00 (0,00-10,00)	3,00 (1,00-8,00)
$AUC_{0-24h,SS}$ [ng·h/ml]	13581 (5147)	13616 (4854)
Stosunek $C_{max,SS}$	–	1,05 (0,25)
Stosunek $AUC_{0-24h,SS}$	–	1,03 (0,24)

1 – N=117 dla $C_{trough,SS}$ i $AUC_{0-24h,SS}$;

2 – N=121 dla $C_{trough,SS}$ i $AUC_{0-24h,SS}$, N=117 dla Stosunku $C_{max,SS}$ i N=116 dla Stosunku $AUC_{0-24h,SS}$.

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy statystycznej porównującej parametry PK dla niraparybu w stanie równowagi (SS, *Steady State*) po podaniach wielokrotnych (*multiple-dose*) 200 mg NIR i 1000

mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie B, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-RS) (Leczenie D), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Analiza statystyczna porównująca parametry PK dla NIR pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Leczenie B SAC (referencyjna)	Leczenie D FDC-RS (testowa)			
Główna analiza					
N	117 ¹	117 ¹			
C _{trough,SS} [ng/ml]	389	405	104,22	(99,34; 109,33)	22,2
C _{max,SS} [ng/ml]	771	791	102,59	(99,18; 106,12)	15,7
AUC _{0-24h,SS} [ng·h/ml]	12781	12916	101,06	(97,91; 104,31)	14,6

1 – N=116 dla C_{trough,SS} i AUC_{0-24h,SS}.

Octan abirateronu, FDC-RS ocena biorównoważności (BE)

Tabela poniżej prezentuje wyniki parametrów PK dla octanu abirateronu w stanie równowagi (SS, *Steady State*) po podaniach wielokrotnych (*multiple-dose*) 200 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie B, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-RS) (Leczenie D), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Porównanie parametrów PK dla AA pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC		
	Średnia (SD); t _{max,SS} : mediana (zakres)	
	Leczenie B SAC	Leczenie D FDC-RS
Okres 2 i 3		
N	118 ¹	122 ²
C _{trough,SS} [ng/ml]	9,54 (7,48)	9,37 (6,31)
C _{max,SS} [ng/ml]	158 (96,5)	151 (88,8)
t _{max,SS} [h]	2,00 (1,00-4,00)	1,50 (0,98-9,90)
AUC _{0-24h,SS} [ng·h/ml]	768 (546)	707 (414)
Stosunek C _{max,SS}	–	1,20 (0,99)
Stosunek AUC _{0-24h,SS}	–	1,04 (0,55)

1 – N=117 dla C_{trough,SS} i AUC_{0-24h,SS};

2 – N=121 dla C_{trough,SS} i AUC_{0-24h,SS}, N=117 dla Stosunku C_{max,SS} i N=116 dla Stosunku AUC_{0-24h,SS}.

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy statystycznej porównującej parametry PK dla octanu abirateronu w stanie równowagi (SS, *Steady State*) po podaniach wielokrotnych (*multiple-dose*) 200 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie B, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-RS) (Leczenie D), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Analiza statystyczna porównująca parametry PK dla AA pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Leczenie B SAC (referencyjna)	Leczenie D FDC-RS (testowa)			
Główna analiza					
N	117 ¹	117 ¹			
C _{trough,SS} [ng/ml]	7,66	7,63	99,72	(93,90; 105,90)	28,1
C _{max,SS} [ng/ml]	129	124	96,67	(87,59; 106,69)	48,0
AUC _{0-24h,SS} [ng·h/ml]	632	590	93,33	(86,91; 100,23)	33,6

1 – N=116 dla C_{trough,SS} i AUC_{0-24h,SS}.

WNIOSKI

Na podstawie oszacowanych 90% przedziałów ufności (CI) dla parametrów $C_{max,SS}$ i $AUC_{0-24h,SS}$ zarówno dla niraparybu jak i octanu abirateronu spełnione zostały kryteria biorównoważności (CI% w zakresie 80,00-125,00) formulacji FDC-RS vs postaci referencyjnej SAC.

Niraparyb, FDC-LS ocena biodostępności (BA)

Tabela poniżej prezentuje wyniki parametrów PK dla niraparybu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie A, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-LS) (Leczenie C), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Porównanie parametrów PK dla NIR pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC		
	Średnia (SD); $t_{max,SS}$: mediana (zakres)	
	Leczenie A SAC	Leczenie C FDC-LS
N	67 ¹	67 ²
C_{max} [ng/ml]	239 (170)	211 (147)
t_{max} [h]	2,00 (1,48-48,00)	2,00 (0,50-6,00)
AUC_{0-72h} [ng·h/ml]	4619 (2223)	4065 (1664)
$AUC_{0-∞}$ [ng·h/ml]	6080 (2456)	4578 (1881)

1 – N=66 dla AUC_{0-72h} i N=25 dla $AUC_{0-∞}$;

2 – N=25 dla $AUC_{0-∞}$.

Zmienność międzyosobnicza (CV%) dla C_{max} i AUC_{0-72h} wyniosła odpowiednio 56,2% i 41,8%.

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy statystycznej porównującej parametry PK dla niraparybu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie A, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-LS) (Leczenie C), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Analiza statystyczna porównująca parametry PK dla NIR pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Leczenie A SAC (referencyjna)	Leczenie C FDC-LS (testowa)			
N	67 ¹	67			
C_{max} [ng/ml]	202	183	90,88	(78,22; 105,59)	56,2
$AUC_{0-24h,SS}$ [ng·h/ml]	4197	3782	90,11	(80,31; 101,12)	41,8

1 – N=66 dla AUC_{0-72h} .

Octan abirateronu, FDC-LS ocena biodostępności (BA)

Tabela poniżej prezentuje wyniki parametrów PK dla octanu abirateronu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie A, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-LS) (Leczenie C), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Porównanie parametrów PK dla AA pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC		
	Średnia (SD); $t_{max,SS}$: mediana (zakres)	
	Leczenie A SAC	Leczenie C FDC-RS
N	67 ¹	67 ²
C_{max} [ng/ml]	132 (95,3)	185 (134)
t_{max} [h]	1,89 (1,00-6,00)	1,50 (0,97-4,08)

AUC _{0-72h} [ng·h/ml]	672 (435)	853 (590)
AUC _{0-∞} [ng·h/ml]	709 (464)	896 (611)

1 – N=66 dla AUC_{0-72h} i N=58 dla AUC_{0-∞};

2 – N=65 dla AUC_{0-∞}.

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy statystycznej porównującej parametry PK dla octanu abirateronu po podaniu pojedynczej dawki 100 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie A, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-LS) (Leczenie C), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Analiza statystyczna porównująca parametry PK dla AA pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Leczenie A SAC (referencyjna)	Leczenie C FDC-LS (testowa)			
N	67 ¹	67			
C _{max} [ng/ml]	108	143	132,62	(108,35; 162,32)	80,4
AUC _{0-24h,SS} [ng·h/ml]	562	685	121,93	(101,09; 147,07)	72,9

1 – N=66 dla AUC_{0-72h}.

Zmienność międzysobnicza (CV%) dla C_{max} i AUC_{0-72h} wyniosła odpowiednio 80,4% i 72,9%.

WNIOSKI

Na podstawie oszacowanych 90% przedziałów ufności (CI) dla parametrów C_{max} i AUC_{0-72h} oszacowanych dla pojedynczej dawki niraparybu i octanu abirateronu, nie zostały spełnione kryteria biorównoważności formułacji FDC-LS vs postaci referencyjnej SAC dla niraparybu w ocenie C_{max} i octanu abirateronu w ocenie C_{max} i AUC_{0-72h}.

Octan abirateronu (dodatkowa eksploracyjna ocena statystyczna w celu oceny porównywalności między preparatami FDC-LS i SAC)

Na podstawie dodatkowej analizy porównania parami (*paired analysis*) 90% CI dla GMR dla szacowanych C_{max,SS} i AUC abirateronu (AUC_{0-∞} dla FDC-LS lub AUC_{0-24h,SS} dla SAC) pomiędzy FDC-LS i SAC mieściło się w granicach 80,00% do 125,00% kryteriów biorównoważności (tabela poniżej).

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy statystycznej porównującej parametry PK dla octanu abirateronu po podaniu pojedynczej dawki 200 mg NIR i 1000 mg AA podawanych oddzielnie (SAC) (Leczenie B, aktualnie komercyjnie dostępna postać leku) lub 100 mg NIR i 1000 mg AA podawanego w jednej skojarzonej tabletki (FDC-LS) (Leczenie C), w warunkach na czczo (zmodyfikowane) u chorych na mCRPC.

Analiza statystyczna porównująca parametry PK dla AA pomiędzy NIR+AA w postaci FDC-RS vs SAC					
	Średnia geometryczna		GMR [%]	(90% CI)	CV [%]
	Leczenie B SAC (referencyjna)	Leczenie C FDC1-RS (testowa)			
N	57 ¹	57 ¹			
C _{max} [ng/ml] ²	146	147 ²	100,54	(85,41; 118,34)	55,8
C _{max} [ng/ml] ³	146	155 ³	105,84	(89,57; 125,07)	57,3
AUC [ng·h/ml] ⁴	688	706	102,58	(86,51; 121,64)	56,8

1 – N=54 dla AUC;

2 – C_{max,SS} oszacowane w symulacji przy użyciu nieparametrycznej superpozycji (*nonparametric superposition*)

3 – C_{max,SS} oblicza się poprzez pomnożenie C_{max} pojedynczej dawki przez współczynnik akumulacji uzyskany z PK poszczególnych populacji;

4 – AUC oznacza AUC_{0-24h,SS} dla Leczenia B i AUC_{0-∞} dla Leczenia C.

Ocena biorównoważności FDC-LS, symulacja komputerowa (*in silico*)

Wykonano symulacje PopPK 1000 powtórzeń dla badania BA/BE (przeprowadzonych w ramach dwukierunkowej oceny PK w stanie równowagi (SS) w okresach 2 i 3, tj. w fazie oceny biorównoważności dla FDC w porównaniu z SAC) przy wielkości próby $N = 120$. Indywidualne parametry ekspozycji w dniu 11. i 22. $AUC_{0-24h,SS}$ i $C_{max,SS}$ dla FDC-LS i/lub SAC zarówno dla niraparybu, jak i abirateronu obliczono na podstawie symulowanych danych przy użyciu NCA. Prawdopodobieństwo wykazania biorównoważności dla FDC-LS w porównaniu z SAC obliczono jako odsetek powtórzeń symulowanych badań klinicznych, w których kryteria biorównoważności (90% CI szacowanego GMR w zakresie od 80% do 125%) zostały spełnione zarówno dla $AUC_{0-24h,SS}$ i $C_{max,SS}$ zarówno dla niraparybu, jak i abirateronu.

Do symulowanej oceny biorównoważności FDC-LS wykorzystano nie końcowy (*pre-final*) model PPK abirateronu, który obejmował wpływ FDC-LS na stałą szybkości absorpcji pierwszego rzędu (KA) (20% spadek w porównaniu z SAC) i czas uwalniania leku rzędu zerowego (D1) (34% spadek w porównaniu z SAC). **Kryteria biorównoważności byłyby jednocześnie spełnione w 96,4% dla wszystkich czterech parametrów ekspozycji.**

Poniższa tabela prezentuje podsumowanie oszacowanych GMR i 90% CI dla niraparybu i abirateronu $AUC_{0-24h,SS}$ i $C_{max,SS}$ dla symulowanych badań biorównoważności FDC-LS w porównaniu z pojedynczymi lekami (*pre-final* model PopPK)

Oszacowane GMR i 90% dla NIR i AA dla symulowanych badań biorównoważności FDC-LS w porównaniu z SAC (PopPK, model <i>pre-final</i>)							
Składowa	Parametr ekspozycji	GMR i 90% CI	Średnia	SD	5 percentyl	Mediana	95 percentyl
Niraparyb	Stosunek AUC	5 percentyl CI	86,3	2,5	82,4	86,3	90,5
		GMR [punktowa estymacja]	88,2	2,54	84,3	88,3	92,4
		95 percentyl CI	90,2	2,6	86,2	90,2	94,6
	Stosunek C_{max}	5 percentyl CI	86	2,78	81,5	86	90,7
		GMR [punktowa estymacja]	88,7	2,88	84,1	88,7	93,7
		95 percentyl CI	91,5	2,98	86,7	91,5	96,7
Octan abirateronu	Stosunek AUC	5 percentyl CI	95,6	2,65	91,4	95,6	100
		GMR [punktowa estymacja]	100	2,75	95,6	100	105
		95 percentyl CI	105	2,89	100	105	109
	Stosunek C_{max}	5 percentyl CI	90,9	5,12	82,8	90,9	99,3
		GMR [punktowa estymacja]	98,7	5,51	90,1	98,7	108
		95 percentyl CI	107	5,98	97,6	107	117

Ostateczne wnioski:

Na podstawie przytoczonych wyników badań można wnioskować o biorównoważności niraparybu i octanu abirateronu podawanego w jednej skojarzonej tabletki, czyli interwencji dla której złożono wniosek refundacyjny, stanowiącej zarejestrowaną postać leku Akeega, z niraparybem i octanem abirateronu podawanych w postaci pojedynczych leków (kapsułka NIR i tabletki AA), czyli interwencji stosowanej w badaniu *MAGNITUDE*. W związku z powyższym należy uznać, że wyniki uzyskane w badaniu *MAGNITUDE* są miarodajne również dla wnioskowanej postaci leku Akeega.

EPAR 2023	European Medicine Agency, 23 February 2023; EMA/126335/2023; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report. Akeega; International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate; Procedure No. EMEA/H/C/005932/0000. Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report_en.pdf
------------------	--

Uwaga 3) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach badania MAGNITUDE włączonego do AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono danych z dokumentu EMA EPAR, w którym przedstawiono wyniki z badania dla kohorty otrzymującej 200 mg niraparybu/1000 mg octanu abirateronu i 10 mg prednizonu na dobę (FDC+P, kohorta 3).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach badania *MAGNITUDE* (NCT03748641) jako jedną z trzech oceniano kohortę 3, w której oceniano leczenie skojarzone niraparyb/octan abirateronu (200 mg/1000 mg) w postaci jednej tabletki (FDC, *fixed-dose combination*) plus prednizon (10 mg) dziennie u chorych na mCRPC. Dane dotyczące tej grupy odnaleźć można w dokumencie EPAR 2023 oraz zamieszczone są na stronie internetowej w bazie clinicaltrials.gov. W kohorcie tej (N=95) wszyscy chorzy otrzymywali to samo leczenie (brak randomizacji), nie wprowadzono zaślepienia interwencji (*open-label*).

Utworzenie kohorty 3 w ramach badania *MAGNITUDE* zostało zaplanowane w 4 globalnej poprawce protokołu (3 lipca 2020 r.). Celem kohorty 3 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia niraparybu z octanem abirateronu w jednej tabletkce (FDC).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kohorty 3 z badania *MAGNITUDE*.

Szczegóły rekrutacji (CT 2024)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i>
Populacja	Mężczyźni chorzy na mCRPC i z mutacją genu HRR (HRR+), z progresją po 1 wcześniejszej linii nowej terapii ukierunkowanej na AR..
Metodyka	<p>Wielkość próby oszacowano na około 100 pacjentów HRR+, w tym 50% z mutacjami BRCA</p> <p>W kohorcie 3 nie wprowadzono zaślepienia stosowanej interwencji, jednak osoby centralnie oceniające wyniki obrazowania byli niezależni i pozostawali zaślepieni, do której kohorty przypisano pacjentów.</p> <p>Wszyscy chorzy włączeni do kohorty 3 będą oceniani pod kątem klinicznym. Wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku byli oceniani pod kątem bezpieczeństwa terapii.</p>
Interwencja: FDC+P	<p>Skojarzenie stałej dawki (FDC) niraparybu 200 mg i octanu abirateronu (AA) 1000 mg doustnie w postaci jednej tabletki, raz dziennie (QD) z prednizonem, tabletką 5 mg, doustnie BID (całkowita dawka prednizonu 10 mg), w 1 dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia, przez okres do 9 miesięcy. Następnie uczestnicy byli obserwowani pod kątem oceny bezpieczeństwa przez okres do 5 lat, od ostatniej dawki lub do zgonu, utraty z obserwacji, wycofania zgody lub zakończenia badania. Uczestnicy kontynuowali leczenie w długoterminowej fazie wydłużonej (<i>long-term extension phase</i>).</p> <p>W kohorcie 3 dostępne były dwa preparaty w postaci tabletek FDC. Preparat FDC o regularnej mocy zaprojektowano do stosowania w schemacie pełnej dawki 200 mg niraparybu i 1000 mg AA (plus prednizon) na dobę, składającej się z 2 tabletek, każda zawierająca 100 mg niraparybu i 500 mg AA. Prednizon podawano osobno.</p> <p>Dla pacjentów, którzy wymagali zmniejszenia dawki niraparybu, dostępna była postać o niskiej mocy, zawierająca 50 mg niraparybu i 500 mg AA, przyjmowane 2 tabletki dziennie (plus prednizon), aby uzyskać całkowitą dobową dawkę niraparybu wynoszącą 100 mg i AA 1000 mg.</p> <p>Pacjenci, którzy wymagali przerwania podawania któregośkolwiek składnika lub którzy wymagali zmniejszenia dawki AA, mogli przyjmować leki zawierające pojedynczy środek w dawce przepisanej przez badacza zgodnie z protokołem.</p>

Przepływ chorych (EPAR 2023)		
	HRR+	Mutacja BRCA
Rozpoczęcie leczenia	95	52
DCO 08.10.2021		
Kontynuacja leczenia (<i>Ongoing</i>)	71 (74,7%)	
Przyczyny zakończenia leczenia:		
Progresja choroby	13 (13,7%)	
AEs	7 (7,4%)	
Decyzja pacjenta	3 (3,2%)	
Decyzja lekarza	1 (1,1%)	
Czas trwania leczenia [miesiące]	Średnia (SD)	5,3 (2,06)
	Mediana (zakres)	5,4 (0-9)
DCO 17.06.2022		
Kontynuacja leczenia (<i>Ongoing</i>)	56 (58,9%)	30 (57,7%)
Zakończenie leczenia	39 (41,1%)	22 (42,3%)
Przyczyny zakończenia leczenia		
Progresja choroby	26 (27,4%)	14 (26,9%)
AEs	8 (8,4%)	5 (9,6%)
Decyzja pacjenta	4 (4,2%)	2 (3,8%)
Decyzja lekarza	1 (1,1%)	1 (1,9%)
Wyjściowa charakterystyka populacji włączonej do kohorty 3 (CT 2024)		
Liczba chorych (N)		95
Wiek [lata]	Średnia (SD)	69,2 (8,99)
	Mediana (zakres)	70,0 (47-90)
	<65 lat	25 (26,3%)
	≥65-74 lata	48 (50,5%)
	≥74 lata	22 (23,2%)
Liczba mężczyzn		95 (100,0%)
Pochodzenie etniczne	Hiszpańskie lub latynoskie	12 (12,6%)
	Nie hiszpańskie ani latynoskie	77 (81,1%)
	Nieznane lub nie zgłoszono	6 (6,3%)
Rasa	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski	1 (1,1%)
	Azjatycka	14 (14,7%)
	Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub wysp Pacyficznych	0 (0,0%)
	Czarna lub Afroamerykańska	3 (3,2%)
	Biała	70 (73,7%)
	Więcej niż jedna rasa	0 (0,0%)
	Nieznana lub niezgłoszona	7 (7,4%)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	84,2 (14,22)
	Mediana (zakres)	82,0 (52-134)
Wzrost [cm]	Średnia (SD)	173,1 (7,19)
	Mediana (zakres)	173,0 (157-190)
Czas od początkowej diagnozy do randomizacji [lata]	Średnia (SD)	3,84 (4,388)
	Mediana (zakres)	2,21 (0,5-24,8)
Czas od mCRPC do pierwszej dawki [lata]	Średnia (SD)	0,40 (0,470)
	Mediana (zakres)	0,27 (0,0-4,0)
Stadium zaawansowania guza w momencie początkowej diagnozy	T1	5 (5,3%)
	T2	17 (17,9%)
	T3	34 (35,8%)
	T4	21 (22,1%)

	Nieznany	18 (18,9%)
Stadium zaawansowania – zajęcie węzłów chłonnych (cecha N) w momencie diagnozy	N0	30 (31,6%)
	N1	41 (43,2%)
	NX	14 (14,7%)
	Nieznany	10 (10,5%)
Stadium zaawansowania – występowanie przerzutów (cecha M) w momencie diagnozy	M0	36 (37,9%)
	M1	56 (58,9%)
	Nieznany	3 (3,2%)
Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy	<7	3 (3,2%)
	7	20 (21,1%)
	3+4	8 (8,4%)
	4+3	11 (11,6%)
	Nieznany	1 (1,1%)
	≥8	71 (74,7%)
	Nieznany	1 (1,1%)
Stan sprawności ECOG	0	73 (76,8%)
	1	22 (23,2%)
	Kości	81 (86,2%)
	Tylko kości	45 (47,9%)
	Narządy wewnętrzne	13 (13,8%)
	Wątroba	5 (5,3%)
	Płuca	10 (10,6%)
	Inne	3 (3,2%)
	Węzły chłonne	1 (1,1%)
	Miednicowe	22 (23,4%)
	Nie-miednicowe	31 (33,0%)
	Prostata	1 (1,1%)
Liczba ognisk przerzutowych w kościach w momencie rozpoczęcia badania	≤10	57 (60,0%)
	>10	38 (40,0%)
Wynik kwestionariusza BPI-SF (pyt. 3) w momencie rozpoczęcia badania dla N=94 pacjentów	0	50 (53,2%)
	1 do 3	37 (39,4%)
	>3	7 (7,4%)
	Średnia (SD)	1,03 (1,418)
	Mediana (zakres)	0,00 (0,0-6,0)
Stężenie PSA w momencie diagnozy [µg/l] dla N=80 pacjentów	Średnia (SD)	516,52 (1367,115)
	Mediana (zakres)	44,59 (0,2-8101,0)
Obecność mutacji w genach BRCA	BRCA1	8 (8,4%)
	BRCA2	35 (36,8%)
	Obie BRCA1/BRCA2	2 (2,1%)

* w dokumentach *EPAR 2023* podano, że w trakcie procedury EMA Wnioskodawca przedłożył zaktualizowane dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie najnowszego odcięcia danych (17.06.2022), o ile nie określono inaczej, wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa wymienione w dokumencie *EPAR 2023* odnoszą się do DCO 08.10.2021, która była zgodna z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z pierwszego odcięcia danych.

W dokumentach *EPAR 2023* dostępne były wyniki oceny skuteczności NIR/AA FDC (w postaci tabletki skojarzonej) w ramach kohorty 3 badania *MAGNITUDE*. W momencie odcięcia danych 17 czerwca 2022 dla IA2, mediana czasu trwania leczenia w kohorcie 3 wyniosła 12,8 miesięcy. Okres obserwacji dla przeżycia był krótki w momencie IA2 (13,8 miesięcy). Ponieważ nie postawiono oddzielnej hipotezy dla Kohorty 3, przedstawiono jedynie statystyki opisowe dotyczące kluczowych punktów końcowych skuteczności. Mediana okresu obserwacji dla rPFS wyniosła 5,5 miesięcy. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Skuteczność kliniczna DCO 17.06.2022, (EPAR 2023)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i> , N=95
rPFS	
Liczba zdarzeń	31 (32,6%)
Liczba cenzorowanych	64 (67,4%)
Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)
6-mies. rPFS (95% CI)	0,769 (0,668; 0,843)
13-mies. rPFS (95% CI)	0,639 (0,525; 0,732)
TCC	
Liczba zdarzeń	14 (14,7%)
Liczba cenzorowanych	81 (85,3%)
Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)
6-mies. TCC (95% CI)	0,955 (0,885; 0,983)
13-mies. TCC (95% CI)	0,853 (0,755; 0,914)
TSP	
Liczba zdarzeń	14 (14,7%)
Liczba cenzorowanych	81 (85,3%)
Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)
6-mies. TSP (95% CI)	0,955 (0,885; 0,983)
13-mies. TSP (95% CI)	0,853 (0,755; 0,914)
OS	
Liczba zdarzeń	17 (17,9%)
Liczba cenzorowanych	78 (82,1%)
Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)
6-mies. OS (95% CI)	0,916 (0,839; 0,957)
13-mies. OS (95% CI)	0,825 (0,730; 0,889)
Odpowiedź PSA	
Odpowiedź PSA	70 (73,7%)
Potwierdzona	66 (69,5%)
Niepotwierdzona	4 (4,2%)
TPSA	
Liczba zdarzeń	33 (34,7%)
Liczba cenzorowanych	62 (65,3%)
Mediana (95% CI)	NO (NO; NO)
6-mies. TPSA (95% CI)	0,770 (0,663; 0,847)
13-mies. TPSA (95% CI)	0,592 (0,473; 0,693)
ORR	
Liczba chorych z mierzalną chorobą	32
Odpowiedź	13 (40,6%)
Brak odpowiedzi	19 (59,4%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie	
Odpowiedź całkowita (CR)	8 (25,0%)
Odpowiedź częściowa (PR)	5 (15,6%)
Choroba stabilna (StD)	12 (37,5%)
Progresja choroby (PD)	5 (15,6%)
Niemożliwa do oceny (NE)	2 (6,3%)

Z kolei w tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji (odcinka danych 17.06.2022) w kohorcie 3 badania *MAGNITUDE* dostępne w dokumentach *EPAR 2023*.

Zdarzenia niepożądane DCO 17.06.2022, (EPAR 2023)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i> , N=95
≥1 AEs	91/95 (95,8%)
AEs związane z leczeniem	71/95 (74,7%)

Zdarzenia niepożądane DCO 17.06.2022, (EPAR 2023)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i> , N=95
AEs prowadzące do zgonu	4/95 (4,2%)
SAEs	29/95 (30,5%)
SAEs związane z leczeniem	5/95 (5,3%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	12/95 (12,6%)
AEs 3-4 stopnia	54/95 (56,8%)
AEs, COVID-19	12/95 (12,6%)
AEs raportowane u ≥5% chorych w którejkolwiek z grup badania <i>MAGNITUDE</i>	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	57/95 (60,0%)
Zaparcia	27/95 (28,4%)
Nudności	29/95 (30,5%)
Wymioty	12/95 (12,6%)
Niestrawność	8/95 (8,4%)
Biegunka	7/95 (7,4%)
Ból brzucha	8/95 (8,4%)
Ból górnej części brzucha	3/95 (3,2%)
Wzdęcie brzucha	7/95 (7,4%)
Suchość w ustach	5/95 (5,3%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	47/95 (49,5%)
3-4 stopnia	24/95 (25,3%)
Niedokrwistość	40/95 (42,1%)
3-4 stopnia	21/95 (22,1%)
Trombocytopenia	17/95 (17,9%)
3-4 stopnia	7/95 (7,4%)
Neutropenia	12/95 (12,6%)
3-4 stopnia	5/95 (5,3%)
Leukopenia	6/95 (6,3%)
Limfopenia	5/95 (5,3%)
3-4 stopnia	2/95 (2,1%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	41/95 (43,2%)
3-4 stopnia	3/95 (3,2%)
Zmęczenie	20/95 (21,1%)
Astenia	15/95 (15,8%)
Obrzęk obwodowy	2/95 (2,1%)
Gorączka	4/95 (4,2%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	37/95 (38,9%)
Ból pleców	9/95 (9,5%)
Ból stawów	9/95 (9,5%)
Ból kości	5/95 (5,3%)
Ból w kończynach	6/95 (6,3%)
Oslabienie mięśni	2/95 (2,1%)
Ból kręgosłupa	5/95 (5,3%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	1/95 (1,1%)
Zakażenia i zarażenia	31/95 (32,6%)
Zakażenia dróg moczowych	4/95 (4,2%)
COVID-19	10/95 (10,5%)
Zapalenia płuc	3/95 (3,2%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	43/95 (45,3%)
3-4 stopnia	9/95 (9,5%)
Zmniejszony apetyt	16/95 (16,8%)
Hipokaliemia	12/95 (12,6%)

Zdarzenia niepożądane DCO 17.06.2022, (EPAR 2023)	Kohorta 3 badania MAGNITUDE, N=95
3-4 stopnia	5/95 (5,3%)
Hiperglikemia	9/95 (9,5%)
Hiperkaliemia	7/95 (7,4%)
Hiponatremia	7/95 (7,4%)
Zaburzenia naczyniowe	35/95 (36,8%)
3-4 stopnia	17/95 (17,9%)
Nadciśnienie tętnicze	24/95 (25,3%)
3-4 stopnia	14/95 (14,7%)
Uderzenia gorąca	5/95 (5,3%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	18/95 (18,9%)
Duszność	7/95 (7,4%)
Kaszel	4/95 (4,2%)
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (Investigations)	31/95 (32,6%)
3-4 stopnia	5/95 (5,3%)
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	5/95 (5,3%)
Zmniejszona masa ciała	10/95 (10,5%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	9/95 (9,5%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	5/95 (5,3%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	2/95 (2,1%)
Zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi	3/95 (3,2%)
Zaburzenia układu nerwowego	29/95 (30,5%)
Zawroty głowy	3/95 (3,2%)
Ból głowy	10/95 (10,5%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	20/95 (21,1%)
Krwimocz	1/95 (1,1%)
Zatrzymanie moczu	5/95 (5,3%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	19/95 (20,0%)
Upadek	6/95 (6,3%)
Zaburzenia psychiatryczne	11/95 (11,6%)
Bezsenność	5/95 (5,3%)
SAEs raportowane u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup badania MAGNITUDE	
Zakażenia i zarażenia	6/95 (6,3%)
Zapalenie płuc	2/95 (2,1%)
Zakażenie dróg moczowych	2/95 (2,1%)
Ropień jamy ustnej	1/95 (1,1%)
Szok septyczny	1/95 (1,1%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3/95 (3,2%)
Niedokrwistość	2/95 (2,1%)
Neutropenia	1/95 (1,1%)
Zaburzenia serca	2/95 (2,1%)
Zawał mięśnia sercowego	1/95 (1,1%)
Ostry zawał mięśnia sercowego	1/95 (1,1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2/95 (2,1%)
Krwimocz	1/95 (1,1%)
Kamienie w pęcherzu moczowym	1/95 (1,1%)
Ostre uszkodzenie nerek	1/95 (1,1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4/95 (4,2%)
Zatorowość płucna	3/95 (3,2%)
Wysięk opłucnowy	1/95 (1,1%)
Niewydolność oddechowa	1/95 (1,1%)

Zdarzenia niepożądane DCO 17.06.2022, (EPAR 2023)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i> , N=95
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1/95 (1,1%)
Hipokaliemia	1/95 (1,1%)
Zaburzenia układu nerwowego	2/95 (2,1%)
Zawroty głowy	1/95 (1,1%)
Radikulopatia lędźwiowa	1/95 (1,1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4/95 (4,2%)
Biegunka	1/95 (1,1%)
Masa brzuszna	1/95 (1,1%)
Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1/95 (1,1%)
Niedrożność	1/95 (1,1%)
Przepuklina pachwinowa	1/95 (1,1%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1/95 (1,1%)
Ból pleców	1/95 (1,1%)
Zaburzenia naczyniowe	1/95 (1,1%)
Wstrząs hipowolemiczny	1/95 (1,1%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4/95 (4,2%)
Złamanie szyjki kości udowej	1/95 (1,1%)
Złamanie kostki	1/95 (1,1%)
Złamanie kości udowej	1/95 (1,1%)
Złamanie kości ramiennej	1/95 (1,1%)
Wypadek drogowy	1/95 (1,1%)
Zaburzenia endokrynologiczne	1/95 (1,1%)
Niewydolność nadnerczy	1/95 (1,1%)
AEs prowadzące do zgonu	
Zakażenia i zarażenia	2/95 (2,1%)
Szok septyczny	1/95 (1,1%)
Sepsa	1/95 (1,1%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1/95 (1,1%)
Wypadek drogowy	1/95 (1,1%)
Zaburzenia naczyniowe	1/95 (1,1%)
Wstrząs hipowolemiczny	1/95 (1,1%)

W tabeli poniżej przedstawiono również wyniki oceny bezpieczeństwa z wcześniejszego odcięcia danych (08.10.2021) w kohorcie 3 badania *MAGNITUDE* dostępne na stronie clinicaltrials.gov (CT 2024).

Zdarzenia niepożądane DCO 08.10.2021, (CT 2024)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i>
≥1 AEs (EPAR 2023)	89/95 (93,7%)
AEs związane z leczeniem (EPAR 2023)	67/95 (70,5%)
AEs prowadzące do zgonu (EPAR 2023)	4/95 (4,2%)
SAEs związane z leczeniem (EPAR 2023)	5/95 (5,3%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia (EPAR 2023)	9/95 (9,5%)
AEs 3-4 stopnia (EPAR 2023)	46/95 (48,4%)
Zgony ogółem	9/95 (9,47%)
SAEs	21/95 (22,11%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	
Niedokrwistość	2/95 (2,11%)
Neutropenia	1/95 (1,05%)
Zaburzenia serca	
Ostry zawał mięśnia sercowego	1/95 (1,05%)
Zawał mięśnia sercowego	1/95 (1,05%)
Zaburzenia endokrynologiczne	

Zdarzenia niepożądane DCO 08.10.2021, (CT 2024)	Kohorta 3 badania MAGNITUDE
Niewydolność nadnerczy	1/95 (1,05%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Masa brzucha (<i>abdominal mass</i>)	1/95 (1,05%)
Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1/95 (1,05%)
Biegunka	1/95 (1,05%)
Niedrożność (<i>ileus</i>)	1/95 (1,05%)
Przepuklina pachwinowa	1/95 (1,05%)
Zakażenia i zarażenia	
Ropień ustny	1/95 (1,05%)
Zapalenie płuc	2/95 (2,11%)
Szok septyczny	1/95 (1,05%)
Zakażenie dróg moczowych	2/95 (2,11%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Złamanie kostki	1/95 (1,05%)
Złamanie szyjki kości udowej	1/95 (1,05%)
Złamanie kości udowej	1/95 (1,05%)
Złamanie kości ramiennej	1/95 (1,05%)
Wypadek drogowy	1/95 (1,05%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipokaliemia	1/95 (1,05%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból pleców	1/95 (1,05%)
Zaburzenia układu oddechowego	
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>)	1/95 (1,05%)
Radikulopatia lędźwiowa	1/95 (1,05%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Ostre uszkodzenie nerek	1/95 (1,05%)
Pęcherz różniczkowy	1/95 (1,05%)
Krwiomocz	1/95 (1,05%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Wysięk opłucnowy	1/95 (1,05%)
Zatorowość płucna	3/95 (3,16%)
Niewydolność oddechowa	1/95 (1,05%)
Zaburzenia naczyniowe	
Wstrząs hipowolemiczny	1/95 (1,05%)
Inne (nie włączając SAEs) AEs	83/95 (87,37%)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	
Niedokrwistość	37/95 (38,95%)
Leukopenia	3/95 (3,16%)
Limfopenia	2/95 (2,11%)
Neutropenia	7/95 (7,37%)
Trombocytopenia	11/95 (11,58%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
Rozdęcie brzucha	7/95 (7,37%)
Ból brzucha	2/95 (2,11%)
Zaparcie	23/95 (24,21%)
Biegunka	5/95 (5,26%)
Suchość w ustach	5/95 (5,26%)
Niestrawność	6/95 (6,32%)
Nieżyt żołądka	2/95 (2,11%)

Zdarzenia niepożądane DCO 08.10.2021, (CT 2024)	Kohorta 3 badania <i>MAGNITUDE</i>
Mdłości	25/95 (26,32%)
Wymioty	8/95 (8,42%)
Zaburzenia ogólne	
Astenia	12/95 (12,63%)
Zmęczenie	16/95 (16,84%)
Obrzęk obwodowy	0/95 (0,00%)
Gorączka	1/95 (1,05%)
Zakażenia i zarażenia	
Zakażenia dróg moczowych	3/95 (3,16%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Upadek	4/95 (4,21%)
Zaburzenia wyników badań laboratoryjnych (<i>Investigations</i>)	
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	2/95 (2,11%)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	4/95 (4,21%)
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi	5/95 (5,26%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	7/95 (7,37%)
Zmniejszona masa ciała	7/95 (7,37%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zmniejszony apetyt	13/95 (13,68%)
Hiperglikemia	5/95 (5,26%)
Hiperkaliemia	5/95 (5,26%)
Hipokaliemia	10/95 (10,53%)
Hiponatremia	7/95 (7,37%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból stawów	5/95 (5,26%)
Ból pleców	7/95 (7,37%)
Ból kości	5/95 (5,26%)
Oslabienie mięśni	2/95 (2,11%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	1/95 (1,05%)
Ból kończyny	4/95 (4,21%)
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	2/95 (2,11%)
Ból głowy	7/95 (7,37%)
Zaburzenia psychiczne	
Bezsenna	3/95 (3,16%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	2/95 (2,11%)
Duszność	6/95 (6,32%)
Zaburzenia naczyniowe	
Uderzenie gorąca	4/95 (4,21%)
Nadciśnienie tętnicze	15/95 (15,79%)

EPAR 2023	European Medicine Agency, 23 February 2023; EMA/126335/2023; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report. Akeega; International non-proprietary name: niraparib / abiraterone acetate; Procedure No. EMEA/H/C/005932/0000. Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/akeega-epar-public-assessment-report_en.pdf
CT 2024	Wyniki badania klinicznego <i>MAGNITUDE</i> [NCT03748641] dostępne w bazie badań w toku. Dostęp on-line: https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03748641

Uwaga 4) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W wyniku wyszukiwania badań wtórnych do AKL Wnioskodawcy włączono łącznie 5 przeglądów systematycznych (Antonarakis 2020, Fazekas 2023, Messina 2023, Ratta 2020 oraz Yanagisawa 2023). Charakterystykę oraz wyniki poszczególnych przeglądów przedstawiono jedynie dla publikacji Messina 2023 oraz Yanagisawa 2023. Proszę o uzupełnienie odpowiednich informacji dla pozostałych przeglądów systematycznych włączonych do AKL Wnioskodawcy.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W przedłożonej Analizie klinicznej „Akeega AKL v_1.1” w raporcie uwzględniono 7 przeglądów systematycznych: Alameddine 2023, Antonarakis 2020, Bowling 2023, Fazekas 2023, Messina 2023, Ratta 2020 oraz Yanagisawa 2023. Wyniki istotne dla raportu przedstawiono szczegółowo w dwóch przeglądach systematycznych bez metaanalizy Yanagisawa 2023 i Messina 2023 oraz w dwóch przeglądach z metaanalizą: Alameddine 2023, Bowling 2023. W związku z tym szczegółową ocenę wg skali AMSTAR 2 przeprowadzono tylko dla tych przeglądów.

W przypadku przeglądów Fazekas 2023, Antonarakis 2020 i Ratta 2020 w raporcie przedstawiono jedynie skrótowe ich opisy, jednak w odpowiedzi na uwagę Agencji szczegółowo uzupełniono informacje dla tych opracowań.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółową charakterystykę przeglądów systematycznych Fazekas 2023, Antonarakis 2020 i Ratta 2020, uwzględnionych w ocenie niraparybu w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu chorych na mCRPC.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Fazekas 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności inhibitorów PARP (w tym niraparybu), platynoterapii, kabazytakselu i terapii radioligandem celowanym na PSMA u chorych na mCRPC ze stwierdzoną mutacją BRCA.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p>Źródło finansowania: program węgierskiego Ministerstwa Innowacji i Technologii</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, oraz CENTRAL (Cochrane)</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend. Zastosowano ograniczenia językowe.</p> <p>Dodatkowo kontaktowano się z autorami publikacji w celu pozyskania dodatkowych danych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: chorzy z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) z mutacjami genu BRCA Oceniana interwencja: inhibitory PARP, platyny, kabazytaksel, ligandy PSMA 	24 badania kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> wykazano porównywalną odpowiedź na leczenie niraparybem, rukaparybem i talazoparybem, podczas gdy chorzy leczeni olaparybem uzyskiwali wyższe częstości odpowiedzi PSA50 (zaznaczono jednak, że większość badań dla olaparybu miała charakter retrospektywny) W przeglądzie w ocenie inhibitorów PARP włączono dane opublikowane przed lutym 2022 roku, w związku z czym nie uwzględniono terapii NIR+AAP, a jedynie monoterapię niraparybem na podstawie jednoramiennego badania 2 fazy – GALAHAD, która nie stanowi interwencji ocenianej w niniejszym raporcie. 	<p>Autorzy przeglądu w dyskusji wspominają o nowszych danych literaturowych (nie uwzględnionych w przeprowadzonym przez nich przeglądzie) sugerujących, że skojarzenie inhibitorów PARP i ARTA może mieć działanie synergistyczne, nawet u niewyselekcjonowanych molekularnie pacjentów z mCRPC. Wspomniano również o wstępnych wynikach badania MAGNITUDE wskazujących na korzyść w zakresie wydłużania PFS u chorych z mutacją BRCA otrzymujących skojarzenie NIR+AAP. Na etapie tworzenia opracowania dane dotyczące OS z badania</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe: częstość odpowiedzi PSA, PFS, OS Rodzaj badań: badania kliniczne, wykluczano abstrakty, opisy przypadków oraz opracowania wtórne <p><u>AMSTAR 2</u>: Umiarkowana wiarygodność</p>			<i>MAGNITUDE</i> nie były jeszcze dostępne.
<p>Antonarakis 2020</p> <p>Celem przeglądu było opisanie roli inhibitorów PARP w leczeniu raka gruczołu krokowego na podstawie badań klinicznych oceniających ich skuteczność i bezpieczeństwo, zidentyfikowanych w ramach przeglądu</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: firma AstraZeneca</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanaliz</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania. Dodatkowo przeszukano bazy danych doniesień konferencyjnych towarzystw ASCO oraz ESMO, a także bazę danych badań w toku clinicaltrials.gov</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: chorzy z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z obecnością mutacji w genach HRR Oceniana interwencja: inhibitory PARP Punkty końcowe: nie definiowano Rodzaj badań: badania kliniczne przynajmniej 1 fazy (badania fazy 3 w przypadku badań w toku), wykluczono badania przedkliniczne oraz opisy przypadków <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	18 badań klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> W przeglądzie uwzględniono jednoramienne badanie 2 fazy – <i>GALAHAD</i>, w którym badano stosowanie niraparybu w monoterapii (co nie stanowi interwencji ocenianej w niniejszym raporcie) Opisano także jedno badanie oceniające NIR+AAP – <i>BEDIVERE</i>. Jest to badanie 1 fazy, jednoramienne, mające na celu ustalenie dawkowania NIR+AAP stosowanych w skojarzeniu oraz oceniające bezpieczeństwo i farmakokinetykę badanej interwencji W badaniu nie stwierdzono istotnej toksyczności interwencji NIR+AAP, która wymagała zmniejszenia dawkowania przy stosowaniu obu leków w skojarzeniu. Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane odnotowano nudności, zaparcia, zmęczenie i bóle pleców. W ramach przeprowadzonego przeglądu autorzy odnaleźli także badania w toku, bez opublikowanych wyników, w tym badanie z randomizacją <i>MAGNITUDE</i>, w którym ocenianą interwencją był NIR+AAP. 	W podsumowaniu opracowania, autorzy przedstawili swoje rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów PARP. Wskazali jednocześnie, że inhibitory PARP stanowią nową grupę leków, i niewiele danych dotyczących ich stosowania zostało opublikowanych, co stanowiło ograniczenie przeprowadzonego przeglądu, w związku z czym istnieje potrzeba poszerzenia wiedzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP oraz ich miejsca w terapii raka gruczołu krokowego, do czego konieczne są dalsze wyniki badań klinicznych
<p>Ratta 2020</p> <p>Celem przeglądu była ocena skuteczności inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC)</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali</p>	<p><u>Przegląd systematyczny bez metaanaliz</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed</p> <p>Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania. Zastosowano restrykcje językowe – uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim</p>	25 badań klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> W przeglądzie uwzględniono jednoramienne badanie 2 fazy – <i>GALAHAD</i>, w którym badano stosowanie niraparybu w monoterapii (co nie stanowi interwencji ocenianej w niniejszym raporcie) W przeglądzie opisano odnalezione badanie 1 fazy – <i>BEDIVERE</i> oceniające stosowanie NIR+AAP 	W podsumowaniu autorzy przeglądu przedyskutowali zmieniającą się rolę inhibitorów PARP w leczeniu raka gruczołu krokowego i zwrócili uwagę na dostępne dane wskazujące na ich skuteczność (w badaniach zaobserwowano

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> nie podano	<ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: chorzy z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC) Oceniana interwencja: inhibitory PARP Komparatory: leczenie standardowe Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie lub zmianę stężenia PSA Rodzaj badań: badania kliniczne prospektywne, kohortowe, kliniczno-kontrolne (wykluczono opisy przypadków, opracowania wtórne, badania przedkliniczne) <u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność		(interwencja oceniana w tym raporcie), w którym zaobserwowano brak znaczących interakcji pomiędzy stosowanymi w skojarzeniu NIR oraz AAP oraz ekspozycję na oba leki porównywalną do stosowania ich w monoterapii <ul style="list-style-type: none"> W przeglądzie zidentyfikowano także badanie <i>MAGNITUDE</i>, będące w toku w momencie tworzenia tego opracowania 	skuteczność olaparybu u pacjentów z mutacjami HRR oraz rukaparybu – u chorych z obecnością mutacji BRCA). Jednocześnie zwrócili uwagę na małą ilość dostępnych opublikowanych danych, ograniczającą możliwości wyciągania wniosków dotyczących stosowania inhibitorów PARP na ich podstawie i wskazali na kierunki przyszłych badań pozwalających znaleźć odpowiednie miejsce tej grupy leków w terapii raka gruczołu krokowego.

Z kolei w poniższej tabeli przedstawiono pełną ocenę tych opracowań wtórnych – *Fazekas 2023*, *Antonarakis 2020* i *Ratta 2020* – według skali AMSTAR 2.

<i>Fazekas 2023</i>	<i>Antonarakis 2020</i>	<i>Ratta 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Zarejestrowano protokół przeglądu w PROSPERO (CRD42022287005).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
SPEŁNIONO Nie selekcjonowano pierwotnych badań klinicznych ze względu na metodykę (wykluczono doniesienia konferencyjne, opisy przypadków oraz opracowania wtórne)	SPEŁNIONO Nie selekcjonowano pierwotnych badań klinicznych ze względu na metodykę	SPEŁNIONO Nie selekcjonowano pierwotnych badań klinicznych ze względu na metodykę – włączono w szerokim zakresie badania kliniczne prospektywne, kohortowe, kliniczno-kontrolne
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano ≥2 bazy danych: PubMed, Embase, CENTRAL (Cochrane) Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień dla poszczególnych kwerend	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano bazę danych: PubMed Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. Przeszukiwano abstrakty konferencyjne, przeszukano badania w toku (clinicaltrials.gov)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano bazę danych: PubMed Podano zastosowane słowa kluczowe i przedstawiono strategię wyszukiwania Przeszukiwano abstrakty konferencyjne, przeszukano badania w toku (clinicaltrials.gov)
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o liczbie analityków prowadzących selekcję	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków.	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o liczbie analityków prowadzących ekstrakcję	NIE SPEŁNIONO Brak informacji o liczbie analityków prowadzących ekstrakcję

<i>Fazekas 2023</i>	<i>Antonarkis 2020</i>	<i>Ratta 2020</i>
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono diagram przepływu badań w ramach wyszukiwania, z ogólnymi przyczynami wykluczenia na danym etapie	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono diagram przepływu badań w ramach wyszukiwania, z ogólnymi przyczynami wykluczenia na danym etapie	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono diagram przepływu badań w ramach wyszukiwania, z ogólnymi przyczynami wykluczenia na danym etapie
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano charakterystykę włączonych badań, jednak nie na tyle szczegółowo, żeby przyznać pełną punktację.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]		
SPEŁNIONO Przedstawiono tabelkę z oceną RoB wszystkich włączonych badań, bez słownego komentarza przydzielonej oceny	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]		
SPEŁNIONO W dyskusji odniesiono się do potencjalnego wpływu uwzględnienia w ocenie badań retrospektywnych, dla których analiza RoB wskazywała na średnie ryzyko błędów systematycznych	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano zaobserwowanej heterogeniczności	
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO Podano informacje o możliwym konflikcie interesów autorów, podano źródła finansowania	SPEŁNIONO Podano informacje o możliwym konflikcie interesów autorów, podano źródła finansowania	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów, nie podano informacji o finansowaniu przeglądu
UMIARKOWANA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Uwaga 5) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).

W badaniu MAGNITUDE w przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto granicy istotności statystycznej ($P=0,0001$). W ramach przedstawienia wyników dla drugorzędowych punktów końcowych nie uwzględniono informacji dot. hierarchicznego ich testowania, co w konsekwencji doprowadziło do błędnego wskazania, iż różnice dla punktów końcowych: czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), czas do progresji PSA (TPSA) osiągnęły istotność statystyczną.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Standardowy próg istotności statystycznej w naukach biomedycznych wynosi 0,05, w pewnych przypadkach stosowane są jego dodatkowe korekty ze względu na wzrost błędu alfa związany z jednoczesnym testowaniem wielu hipotez. Autorzy badania MAGNITUDE ze względu na dużą liczbę punktów końcowych i wielokrotne testowanie w ramach analiz interim obniżyli próg istotności dla drugorzędowych punktów końcowych, wprowadzając korektę chroniącą przed wzrostem błędu alfa przy wielokrotnym testowaniu. Jednak należy mieć na uwadze, że w przypadku wspomnianych dodatkowych punktów końcowych próg istotności statystycznej 0,05 został przekroczony i obserwowane wyniki są spójne względem kierunku działania interwencji względem głównych punktów końcowych (wydłużenie rPFS wiąże się z wydłużeniem czasu do progresji objawów, rozpoczęcia chemioterapii statykami czy progresji PSA).

W badaniu MAGNITUDE w ramach analizy wyników stosowano hierarchiczne testowanie danych. Najpierw analizowano pierwszorzędowy punkt końcowy rPFS przy poziomie istotności 0,05 dla dwustronnego testu. Jeśli uzyskano istotność statystyczną dla oceny rPFS w podgrupie BRCA kohorty 1, poziom istotności alfa był rozdzielany (*split*) pomiędzy drugorzędowe punkty końcowe, które były analizowane dla kohorty 1 z poziomem istotności alfa 0,025 dla OS i poziomem istotności alfa 0,0125 przydzielonym dla TCC i TSP oddzielnie. Wartość alfa dla drugorzędowych punktów końcowych podzielono dalej pomiędzy 2 planowane analizy *interim* (IA1 i IA2) i analizę końcową. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych procedurę korekcji wartości p dla analizy *interim* prowadzono według metody O'Briana Fleminga. Granica istotności dla TCC i TSP przy IA1 wyniosła 0,0001, a dla OS 0,0005. Analiza IA2 i analiza końcowa (FA) zostaną przeprowadzone po wystąpieniu odpowiednio około 170 zdarzeń OS i 246 zdarzeń OS.

Uzyskano następujące wyniki dla porównania NIR+AAP vs PBO+AAP.

Pkt	Podgrupa	IA1	IA2	FA
TSP	BRCA1/2	0,68 (0,42; 1,11), $p=0,1224$	0,54 (0,35; 0,85), $p=0,0071$	0,562 (0,371; 0,849), $p=0,0056$
	HRR+	0,69 (0,47; 0,99), $p=0,0444$	0,60 (0,42; 0,84), $p=0,0029$	0,547 (0,396; 0,754), $p=0,0002$
TCC	BRCA1/2	0,58 (0,33; 1,01), $p=0,05$	0,56 (0,35; 0,90), $p=0,0152$	0,598 (0,387; 0,924), $p=0,0192$
	HRR+	0,59 (0,39; 0,89), $p=0,0108$	0,67 (0,47; 0,94), $p=0,0206$	0,688 (0,499; 0,950), $p=0,0223$
TPSA	BRCA1/2	0,46 (0,30; 0,69), $p<0,001$	0,48 (0,33; 0,70), $p<0,0001$	0,508 (0,353; 0,730), $p=0,0002$
	HRR+	0,57 (0,43; 0,76), $p<0,001$	0,602 (0,462; 0,785), $p=0,0002$	0,652 (0,504; 0,842), $p=0,0010$

W ramach hierarchicznego testowania danych w zaplanowanych wcześniej analizach *interim* granica istotności wynosząca 0,0001 (metoda O'Briena-Fleminga) nie została osiągnięta w żadnym drugorzędowym punkcie końcowym na poszczególnych etapach analizy. Wyniki osiągnęły natomiast znamienność statystyczną przy progu 0,05.

Uwaga 6) Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej: wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach charakterystyki badania PROfound nie uwzględniono informacji dotyczącej testowanej hipotezy.

Dodatkowa Agencja zwraca się z prośbą o zestawienie wyników uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo NIR + AAP oraz olaparybu w postaci prostego zestawienia tabelarycznego.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W badaniu *PROfound*, podobnie jak w badaniu *MAGNITUDE*, testowano hipotezę wyższości (*superiority*) ocenianej interwencji – w tym wypadku olaparybu – nad interwencją stosowaną w ramieniu kontrolnym (leczenie z wyboru lekarza: ENZ lub AA + prednizon).

Proste zestawienie ogólnych wyników uzyskanych w badaniach *MAGNITUDE* i *PROfound* nie stanowi jednak możliwości analizy porównawczej tych interwencji, ponieważ w badaniach tych oceniano bardzo odmienne populacje – przede wszystkim chorych na różnych etapach leczenia CRPC. Grupą chorych, w której olaparyb jest komparatorem dla NIR+AAP są pacjenci, u których stosowano leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC), przed rozpoznaniem mCRPC. W kohorcie A badania *PROfound* było to jedynie kilku pacjentów. Nie podano dokładnej liczebności tych chorych, nie wyróżniono ich jako osobnej podgrupy i nie przedstawiono wyników wyłącznie dla nich. Podobnie w *MAGNITUDE*, pacjenci otrzymujący wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji stanowili niewielki odsetek podgrupy BRCA1/2 i nie zostali wyróżnieni jako osobna podgrupa. W związku z tym nie było możliwe przeprowadzenie porównania wyłącznie dla pacjentów stanowiących grupę docelową dla porównania NIR+AAP vs OLA w zakresie wcześniejszego leczenia, czyli dla chorych otrzymujących leczenie hormonalne nowej generacji przed rozpoznaniem mCRPC, a jedynie dla całych podgrup (podgrupa BRCA1/2 *MAGNITUDE* vs kohorta A *PROfound*). Należy jednak zwrócić uwagę, że pacjenci włączeni do obu badań różnili się istotnie pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego: W kohorcie A badania *PROfound* zdecydowana większość pacjentów otrzymywała olaparyb jako leczenie ≥ 2 linii, po otrzymaniu leczenia hormonalnego (abirateronu i/lub enzalutamidu) z powodu mCRPC, podczas gdy w podgrupie BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* pacjenci otrzymywali NIR+AAP jako leczenie pierwszej linii mCRPC, nie stosowali wcześniej hormonoterapii nowej generacji w tym wskazaniu, a jedynie niewielki odsetek chorych otrzymywał takie leczenie na wcześniejszych etapach choroby. Stosowanie wcześniejszego leczenia stanowi istotny czynnik modyfikujący efekt leczenia. W celu zapewnienia wiarygodności porównania, analizowane populacje muszą być zbliżone pod względem stosowanych wcześniej terapii (a także innych czynników mogących wpływać na skuteczność ocenianego leczenia) co nie jest spełnione w przypadku porównywania pierwszej oraz drugiej linii leczenia choroby (mCRPC).

Ponadto różnice pomiędzy analizowanymi populacjami występują również w zakresie obecnych mutacji genetycznych. Do podgrupy BRCA1/2 badania *MAGNITUDE* włączano pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA1 lub BRCA2 bez względu na obecność innych mutacji, pacjenci stanowili 53% populacji ogólnej badania (kohorta HRR+). W kohorcie A w badaniu *PROfound* mutację BRCA2 potwierdzono u

52% chorych, BRCA1 – u 5%, a współwystępowanie BRCA1 lub BRCA2 z innymi mutacjami (także ATM) – u 7% chorych. Pozostali pacjenci (36%) w kohorcie A mieli potwierdzoną mutację ATM jako jedyną mutację lub współwystępującą z mutacjami w pozostałych genach HRR, innymi niż BRCA1 lub BRCA2, więc nie stanowili populacji docelowej ocenianej w niniejszym raporcie. W badaniu *PROfound* kohorta A została potraktowana jako całość i nie przedstawiono wyników osobno dla populacji docelowej, czyli wyłącznie dla chorych z obecnością mutacji BRCA1/2, stanowiących 64% całej kohorty.

Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu *MAGNITUDE* oraz około 5 (3,4%) w *PROfound* (dodatkowo z możliwymi mutacjami ATM) – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciąganie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny (pomijając, że fakt, że w badaniu *PROfound* nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC).

W związku z powyższym, porównanie pośrednie skuteczności czy też proste, tabelaryczne zestawienie wyników ocenianej interwencji z olaparybem w populacji docelowej porównania na podstawie wyników dla podgrupy BRCA1/2 *MAGNITUDE* oraz kohorty A *PROfound* nie przedstawiałoby wiarygodnych wyników z uwagi na istotne rozbieżności pomiędzy analizowanymi populacjami w zakresie wcześniejszych linii leczenia (zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji przed mCRPC, a brak progresji na tych lekach na etapie mCRPC) oraz statusu mutacji genetycznych (brak wyróżnionych wyników dla BRCA1/2 w przypadku olaparybu w monoterapii).

W przedłożonej Analizie klinicznej „Akeega AKL v_1.1” w rozdziale 7. Niraparyb + AAP vs olaparyb w monoterapii, szczegółowo porównano populację badań *MAGNITUDE* i *PROfound* (kryteria włączenia oraz charakterystykę ocenianej populacji) i przedyskutowano różnice i rozbieżności między populacjami, które wpłynęły na decyzję o niewykonaniu porównania pośredniego między tymi badaniami.

Niemniej jednak, uwzględniając prośbę Agencji, w tabeli poniżej zestawiono ze sobą wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badań *MAGNITUDE* i *PROfound* dla powtarzających się punktów końcowych, starając się wybrać najbardziej zbliżone podgrupy (o ile były dostępne wyniki w różnych podgrupach). Jedyne wyniki w nachodzącej populacji chorych z progresją na lekach hormonalnych nowej generacji (z wyjątkiem octanu abirateronu) zastosowanych na etapie mHSPC lub nmCRPC po stronie *MAGNITUDE* odnaleziono dla rPFS i przedstawiono je w tabeli. Porównano wyniki z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, a w przypadku bezpieczeństwa wyniki sprzed *crossover*. Przedstawiono również wynik porównania pośredniego metodą Buchera, mimo iż takie porównanie jest zupełnie niemiarodajne, ze względu na odmienne populacje w badaniach.

Pkt	MAGNITUDE			PROfound			Por. pośrednie*
	NIR+AAP	AAP	NIR+AAP vs AAP	OLA	kontrola	OLA vs kontrola	NIR+AAP vs OLA
	Mediana (95% CI)		HR (95% CI)	Mediana (95% CI)		HR (95% CI)	HR (95% CI)
OS (BRCA1/2 / kohorta A)	29,3 █	28,6 █	0,788 (0,554; 1,120) ¹	19,1 (17,4; 23,4)	14,7 (11,9; 18,8)	0,69 (0,50; 0,97)²	1,14 (0,70; 1,85)
OS, <i>crossover adjusted</i> (BRCA1/2 / kohorta A)	–	–	0,645 (0,415; 1,002) ^{1,3}	–	–	0,42 (0,19; 0,91)^{2,4}	1,54 (0,63; 3,77)
rPFS (ocena niezależna)	NO	4,3	0,19 (0,03; 1,23) ⁵	7,4	3,6	0,34 (0,25; 0,47)⁶	0,56 (0,08; 3,67)

Pkt	MAGNITUDE			PROfound			Por. pośrednie*
	NIR+AAP	AAP	NIR+AAP vs AAP	OLA	kontrola	OLA vs kontrola	NIR+AAP vs OLA
(HRR+ lub BRCA1/2 / kohorta A)	NO	4,3	0,11 (0,01; 1,12) ⁷				0,32 (0,03; 3,50)
PFS2/TTSP (BRCA1/2 / kohorta A)				15,5	10,6	0,64 (0,45; 0,93) ²	1,13 (0,69; 1,86)
TTWPP (BRCA1/2 / kohorta A)			0,81 (0,52; 1,25) ¹	bd.	bd.	0,44 (0,22; 0,91) ⁶	1,84 (0,80; 4,24)
	n/N (%)		RB (95% CI)	n/N (%)		RB (95% CI)	RB (95% CI)
ORR (BRCA1/2 / kohorta A)			1,66 (1,02; 2,70); NNT=5 (3; 50) ⁸	28/84 (33%)	1/43 (2%)	14,33 (2,02; 101,81)	0,12 (0,02; 0,87); NNH=10 (4; 10)
AEs (HRR+ / kohorta A i B)	n/N (%)		RR (95% CI)	n/N (%)		RR (95% CI)	RR (95% CI)
TEAEs ogółem	212/212 (100%)	205/211 (97,2%)	1,03 (1,00; 1,06)	244/256 (95,3%)	114/130 (87,7%)	1,09 (1,01; 1,17)	0,95 (0,88; 1,02)
TEAEs 3-4 stopnia	157/212 (74,1%)	108/211 (51,2%)	1,45 (1,24; 1,69)	130/256 (50,8%)	49/130 (37,7%)	1,35 (1,05; 1,73)	1,07 (0,80; 1,44)
SAEs	100/212 (47,2%)	65/211 (30,8%)	1,53 (1,20; 1,96)	94/256 (36,7%)	39/130 (30,0%)	1,22 (0,90; 1,67)	1,25 (0,84; 1,86)
TEAEs prowadzące do zakończenia	39/212 (18,4%)	17/211 (8,1%)	2,28 (1,33; 3,91)	46/256 (18,0%)	11/130 (8,5%)	2,12 (1,14; 3,96)	1,08 (0,47; 2,45)
Zgony z powodu TEAEs	22/212 (10,4%)	10/211 (4,7%)	2,19 (1,06; 4,51)	10/256 (3,9%)	5/130 (3,8%)	1,02 (0,35; 2,91)	2,16 (0,60; 7,73)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania NIR/PBO	109/212 (51,4%)	60/211 (28,4%)	1,81 (1,41; 2,32)	115/256 (44,9%)	24/130 (18,5%)	2,43 (1,65; 3,58)	0,74 (0,47; 1,18)
AEs prowadzące do redukcji dawki NIR/PBO	43/212 (20,3%)	8/211 (3,8%)	5,35 (2,58; 11,10)	57/256 (22,3%)	5/130 (3,8%)	5,79 (2,38; 14,09)	0,92 (0,29; 2,92)

* metoda Buchera;

1 – Chi 2023b, Chi 2023c [FA], DCO: 15.05.2023, BRCA1/2;

2 – Hussain 2020[FA], DCO: 20.03.2020, kohorta A;

3 – Analiza metodą IPCW (Inverse Probability Censoring Weighting), z uwzględnieniem dopasowania na chorych zmieniających interwencję;

4 – analiza z uwzględnieniem dopasowania na chorych zmieniających interwencję (Crossover-Adjusted Analysis);

5 – Chi 2023 [IA1], DCO: 08.10.2021, populacja HRR+, podgrupa z wcześniejszym leczeniem celowanym na receptor androgenowy (AR);

6 – De Bono 2020 [DCO: 04.06.2019], kohorta A;

7 – Chi 2023a [IA2], DCO: 17.06.2021, populacja BRCA1/2, podgrupa z wcześniejszym leczeniem celowanym na receptor androgenowy (AR);

8 – CSR [FA], DCO: 15.05.2023, BRCA1/2;

PFS2 – czas przeżycia wolny od drugiej progresji choroby (Time to Second Objective Disease Progression);

TTSP – czas do drugiej progresji choroby (Time to Second Progression);

TTWPP – Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3] (Time to pain progression was based on the worst-pain score, item 3, on the Brief Pain Inventory–Short Form and on opioid use).

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Uwaga 1) Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie, art. 25a pkt 14 lit. b i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera analizę podstawową (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonej AE dla porównania ocenianej technologii medycznej z olaparybem (NIR+AAP vs OLA) zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA), co jest wyborem niezasadnym biorąc pod uwagę AKL Wnioskodawcy, gdzie odstąpiono od wykonania porównania skuteczności i bezpieczeństwa wymienionego wyżej schematu z wykorzystaniem

danych pochodzących z dostępnych badań. Tym samym nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne są terapeutycznie równorzędne, co przemawiałoby za przeprowadzeniem CMA zgodnie z wytycznymi HTA z 2016 r.

Dodatkowo Agencja zwraca uwagę, iż w ramach CUA (dla porównania NIR+APP vs ENZ) należy uwzględnić jak najszerszy zestaw wyników z przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, który kompleksowo uwzględniłby określone w AKL Wnioskodawcy wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analizę ekonomiczną dla porównania terapii niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem z monoterapią olaparybem przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Porównanie ze schematem OLA dokonano ze względu na kryteria kwalifikacji do leczenia dla monoterapii olaparybem w obowiązującym programie lekowym B.56, które pokrywają się z proponowanymi kryteriami włączenia dla schematu NIR+AAP w leczeniu mCRPC. Zgodnie z argumentacją przedstawioną w odpowiedzi do Uwagi 6 w części analizy klinicznej porównanie pośrednie skuteczności czy też proste, tabelaryczne zestawienie wyników ocenianej interwencji z olaparybem w populacji docelowej nie przedstawiałoby wiarygodnych wyników z uwagi na istotne rozbieżności pomiędzy analizowanymi populacjami w zakresie wcześniejszych linii leczenia (zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji przed mCRPC, a brak progresji na tych lekach na etapie mCRPC) oraz statusu mutacji genetycznych (brak wyróżnionych wyników dla BRCA1/2 w przypadku olaparybu w monoterapii). W związku z brakiem dostępności dowodów klinicznych i tym samym brakiem możliwości porównania skuteczności oraz bezpieczeństwa obu terapii za właściwe uznano porównanie kosztów obu interwencji przy konserwatywnym założeniu o jednakowej skuteczności schematów NIR+AAP i OLA.

Uwaga 2) Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W modelu dane dot. bezpieczeństwa dla porównania NIR+APP vs ENZ należy określić na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej przedstawionej w AKL Wnioskodawcy. W modelu Wnioskodawcy określono wyniki bezpieczeństwa ENZ na podstawie wyników ramienia APP z badania MAGNITUDE. W ramach wyników analizy podstawowej i wyników analizy wrażliwości nie przedstawiono wyników zdrowotnych wiążących się z zastosowaniem wnioskowanej technologii oraz komparatora (dotyczy porównania NIR+APP vs OLA).

Dodatkowo w wersji tekstowej AE Wnioskodawcy wskazano, jako źródło czasu trwania anemii pracę Loyd 2008, podczas gdy w modelu jako źródło tej informacji wskazano „18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel (Technology appraisal guidance - TA391)”. W związku z powyższym proszę o weryfikację wszystkich źródeł czasu trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Proszę również o rozważenie uwzględnienia w modelu danych dot. długości

trwania poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników badań włączonych do AKL Wnioskodawcy.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu ENZ oparto o założenie o jednakowym bezpieczeństwie terapii enzalutamidem oraz octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. W przeprowadzonej metaanalizie, w ramach analizy klinicznej, oceniającej bezpieczeństwo porównywanych interwencji w wariacie podstawowym nie wykazano statystycznie istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa między terapiami ENZ i AAP, zarówno w kontekście występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych jak i zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym (AKL Akeega 2023, str. 304, Tabela 134, str. 306, Tabela 137). Z tego względu przyjęcie założenia o jednakowych wynikach bezpieczeństwa ENZ i AAP jest zasadne.

Na potrzeby przeprowadzonej analizy ekonomicznej, w celu poprawy dokładności oszacowania efektów zdrowotnych osiągniętych w trakcie terapii poszczególnymi komparatorami w obliczeniach uwzględniono możliwość obniżenia użyteczności u pacjentów w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Referencje przedstawione w AE Akeega 2023 (Rozdział 4.9, Tabela 20) przedstawiają źródła, z których pochodzą wartości obniżenia użyteczności na skutek wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, nie stanowiły natomiast źródeł informacji o czasie ich trwania. W związku z powyższym w Załączniku 2. przedstawiono aktualizację referencji do „Tabela 20. Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem AEs” (AE Akeega 2023, Rozdział 4.9).

Uwaga 3) Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie oszacowań i kalkulacji po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca zadeklarował, że obliczenia AE (dla porównania NIR+APP vs ENZ) oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego AKL, jednak nie przekazał kodu metaanalizy sieciowej umożliwiającego powtórzenie wszystkich oszacowań i kalkulacji.

Dodatkowo w ramach przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości warto uwzględnić uzyskane dane nt. bezpieczeństwa terapii (w szczególności dla porównania NIR+APP vs ENZ).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach prowadzonych obliczeń porównania pośredniego posłużono się pakietem oprogramowania statystycznego R (wersja 4.2.2, R 2022), które jest uznanym w świecie naukowym narzędziem do prowadzenia obliczeń statystycznych. Metodę porównania opisano w AKL, przedstawiono również jakie konkretne narzędzia dostępne w ramach tego środowiska (pakiet *gemtc*) używano oraz jakie zastosowano ustawienia. Dodatkowo, w każdym rozdziale poświęconym ocenie pośredniej danego punktu końcowego, umieszczono tabelę zawierającą dane wejściowe bezpośrednio wprowadzane do modelu.

Ogółem, w obliczeniach wykorzystano pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 – szczegółowe informacje o metodologii stosowanej w tym narzędziu, oraz o sposobie jego użycia, przedstawiono w publikacji poświęconej prowadzeniu metaanaliz z wykorzystaniem tego pakietu (*Valkenhoef 2021*), a także w dokumentacji pakietu dostępnej na stronie poświęconej temu narzędziu (*Gemtc 2023*). Wykorzystanie

tego narzędzia upraszcza proces obliczeń metaanaliz sieciowych, gdyż zwalania analityka z konieczności tworzenia osobnego kodu dla danego modelu wraz z umieszczeniem danych wejściowych w takim modelu przed kompilacją i uruchomieniem np. w programie WinBugs. Odpowiednie modele są generowane automatycznie przez pakiet (a następnie uruchamiane w środowisku JAGS), a sama analiza sprowadza się do wprowadzenia danych wyjściowych, wprowadzenia wybranych ustawień, uruchomienia modelu i analizy uzyskanych wyników.

Zaznaczyć należy, że pakiet korzysta ze standardowych modeli, zalecanych przez NICE DSU (*Dias 2016*) – upraszcza jedynie korzystanie z nich, pozwalając zautomatyzować cały proces. W przedstawionej analizie klinicznej przedstawiono wszystkie informacje, które są potrzebne, aby powtórzyć obliczenia.

W odniesieniu do uwagi dla analizy ekonomicznej, w ramach aktualizacji obliczeń przeprowadzono ponowne obliczenia dla probabilistycznej analizy wrażliwości, w której uwzględniono dodatkowo dane dotyczące bezpieczeństwa. Wyniki przedstawiono w dołączonych załącznikach.

Gemtc 2023	https://cran.r-project.org/web/packages/gemtc/gemtc.pdf
Dias 2016	Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf . Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
R 2022	R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/ .
Valkenhoef 2021	Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. https://CRAN.R-project.org/package=gemtc

Uwaga 4) W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym przyjęto by brak różnic w OS, rPFS i TTTD dla porównania NIR+APP vs ENZ. Nie testowano także wariantu analizy, w którym przyjęto by brak różnic w OS dla porównania NIR+APP vs APP. Zgodnie z wytycznymi AOTMIT w przypadku uwzględnienia w modelu kluczowych danych wejściowych, dla których nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu. Warto również uwzględnić wariant analizy wrażliwości, w którym uwzględniono by wyniki dla rPFS pochodzące z oceny centralnej (I-rzędowy punkt końcowy badania MAGNITUDE).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej do obliczeń w ramieniu enzalutamidu wykorzystano dane uzyskane w wyniku porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. Uzyskane wartości hazardu względnego dla porównania enzalutamidu z NIR+AAP były statystycznie nieistotne, jednakże wskazują liczbowo na lepszą skuteczność wnioskowanej interwencji nad komparatorem. Dodatkowo na lepszą skuteczność terapii schematem NIR+AAP wskazuje zastosowanie go w populacji ograniczonej do pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRCA1/2,

w przeciwieństwie do enzalutamidu stosowanego, na podstawie aktualnych kryteriów kwalifikacji w programie lekowym, w całej populacji pacjentów z mCRPC leczonych w ramach pierwszej linii leczenia.

Również wyniki opublikowane w badaniach dla enzalutamidu przedstawiono łącznie dla całej populacji pacjentów z mCRPC, bez wyszczególnienia subpopulacji pacjentów z BRCA1/2, co bezpośrednio wpływa na wyniki porównania pośredniego: należy zwrócić uwagę, że w porównaniu pośrednim tylko w badaniu MAGNITUDE wymagano obecności mutacji genów BRCA1/2; dla pozostałych leków nie ma takich wymogów, więc wyniki dotyczą populacji ogólnej, bez wyróżnienia chorych z mutacją BRCA1/2 – jest to ograniczenie prezentowanego porównania pośredniego, gdyż efektywność kliniczna enzalutamidu (jak również innych interwencji w węzłach łączących) została oceniona w populacji ogólnej (zawierającej w pewnych udziale chorych z mutacjami BRCA1/2), ale bez wyróżniania wyników w tej gorzej rokującej podgrupie, przez co efektywność komparatorów może być zawyżona, a prezentowane wyniki mocno konserwatywne dla NIR+AAP. Ponadto badania w porównaniu pośrednim charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji, w większości oprócz wyniku końcowego dostępne były również analizy interim. Kontynuowano w nich ocenę do momentu wykazania założonej w protokole istotności statystycznej dla analiz interim i w momencie jej wykazania przerywano badanie (zniesienie zaślepienia i umożliwienie pacjentom przejście z grupy kontrolnej na AAP lub ENZ – badania PREVAIL, PREVAIL Asia, COU-AA-302 i COU-AA-302 Asia). Wcześniejsze zakończenie badania wiązało się z zakończeniem wykonywania oceny centralnej, co wiązało się również z zakończeniem oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wcześniejsze zakończenie zbierania danych skutkowało tym, że obserwacje były wczesne i częstość zdarzeń odpowiedzi na leczenie była niska (co dotyczyło zwłaszcza grup kontrolnych). Badania włączone do porównania pośredniego były zróżnicowane pod względem liczebności – najliczniejsze było badanie *PREVAIL*, w którym analizowano ponad 1700 pacjentów, jak i *COU-AA-302*, oceniające nieco ponad 1000 chorych, a najmniej pacjentów włączono do badań *HEAT* i *Khalaf 2019* i *MAGNITUDE* (podgrupa BRCA1/2) – blisko 200 chorych

Ze względu na powyższe ograniczenia porównania pośredniego, wariant przyjmujący brak różnic w OS, rPFS i TTTD w porównaniu wnioskowanej interwencji z enzalutamidem mógłby nie oddawać rzeczywistej efektywności kosztowej leku Akeega względem komparatora. W przypadku porównania schematu NIR+AAP z AAP, wyniki analizy końcowej w badaniu *MAGNITUDE* potwierdziły większą korzyść ze stosowania NIR+AAP względem kontroli – mediana OS chorych leczonych NIR+AAP wyniosła 30,4 miesiący, w porównaniu do 28,6 miesiący w grupie kontrolnej. Oszacowany hazard względny zgonu, co prawda nie był istotny statystycznie, ale wskazywał na korzyść terapii NIR+AAP: HR = 0,788 (95% CI: 0,554; 1,120), p = 0,1828. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej korektę na wyjściowo niedopasowane charakterystyki, wykazano istotne wydłużanie OS u chorych leczonych NIR+AAP względem PBO+AAP, a uzyskane wyniki były istotne statystycznie: HR = 0,663 (95% CI: 0,464; 0,947), p = 0,0237.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (AWB):

Uwaga 1) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy, zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. d Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach oszacowań populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Analiza wpływu na budżet dotyczyła wniosku o objęcie refundacją niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (łącznie określanych skrótem NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana. W związku z powyższym populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią pacjenci, u których nie stosowano wcześniej leczenia finansowanego z katalogu chemioterapii. W oszacowaniu populacji docelowej dla produktu leczniczego Akeega jednym z kluczowych kryteriów było określenie odsetka pacjentów, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Na podstawie danych statystycznych NFZ określono, że kryterium to spełnia 55,6% pacjentów chorych na mCRPC.

Uwaga 2) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie, art. 25a pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach przedstawienia oszacowań populacyjnych nie zaprezentowano w sposób tabelaryczny liczebności populacji docelowej otrzymującej leczenie schematem NIR+AAP w wariancie minimalnym i maksymalnym.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono obliczenia w wariantach skrajnych (minimalny i maksymalny), które oparto o udziały stosowania poszczególnych terapii w scenariuszu nowym, tj. w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo dla każdego z wariantów przedstawiono obliczoną liczbę pacjentów otrzymujących daną terapię:

- dla wariantu minimalnego – Rozdział 5.1.2., str. 40, Tabela 19);
- dla wariantu maksymalnego – Rozdział 5.1.2., str. 41, Tabela 20).

Uwaga 3) Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia).

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odniesieniu do uwagi o niewskazaniu dowodów spełnienia wymagań, Analitycy Agencji słusznie zauważyli brak powołania się na właściwy artykuł ustawy refundacyjnej. Zaktualizowane oraz uzupełnione analizy dołączono do niniejszego dokumentu (Załącznik 2-3).

V. W ramach wskazania źródeł danych:

Uwaga 1) Analizy, o których mowa w § 1, zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach AWB w oszacowaniu liczebności populacji docelowej posłużono się m.in. wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów z zakresu onkologii klinicznej. Agencja prosi o wskazanie imion i nazwisk wszystkich ankietowanych ekspertów oraz o przekazanie dokumentu źródłowego zawierającego odpowiedzi ankietowanych ekspertów celem weryfikacji danych wykorzystanych w AWB Wnioskodawcy. Należy wskazać, że w APD str. 80. występuje komunikat „Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania”.

Nie wskazano imion i nazwisk raportu CSR uwzględnionego w AKL Wnioskodawcy. Agencja prosi również o przekazanie ww. dokumentu celem weryfikacji.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odniesieniu do uwagi dotyczącej analizy wpływu na budżet, w analizie nie wykorzystywano danych pochodzących z badania ankietowego. W streszczeniu, w którym pojawiło się odwołanie do badania ankietowego omyłkowo podano taką informację, jednocześnie w głównej treści analizy niniejszy błąd nie został powtórzony.

Dokument CRS (*Clinical Study Report*) został dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny, firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. W dokumencie tym znajduje się nazwisko osoby koordynującej pracę. Dokument zostanie przekazany do wglądu Agencji.

Załączniki do pisma:

1. Model ekonomiczny Akeega_AE_BIA_AR_1.2
2. Akeega AE v_1.2
3. Akeega BIA v_1.2
4. Akeega AR v_1.2