



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Akeega (niraparyb + octan abirateronu)  
w ramach programu lekowego  
B.56. „Leczenie chorych na raka  
gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.17.2024

Data ukończenia: 29 maja 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Janssen Cilag Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AA</b>	Octan abirateronu (ang. Abiraterone acetate)
<b>AAP</b>	octan abirateronu z prednizolonem. prednizolonem (ang. abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone)
<b>ABI</b>	abirateron
<b>ACTH</b>	Hormon adrenokortykotropowy (ang. Adrenocorticotrop hormone)
<b>ADP</b>	Adenozyno-5'-difosforan (ang. Adenosine diphosphate)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>ADT</b>	terapia deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE/AEs</b>	zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. adverse event/s)
<b>AESI</b>	zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. adverse event of special interest)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALP</b>	Fosfataza Alkaliczna (ang. alkaline phenyl phosphatase)
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (ang. Alanine transaminase)
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa (ang. Acute myleoid leukemia)
<b>ANC</b>	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. Absolute neutrophil count)
<b>APA</b>	apalutamid
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą (ang. Area under the curve)
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>AWW</b>	wielokierunkowa analizy wrażliwości
<b>BIRC</b>	Ocena przez niezależną, zaślepioną komisję (ang. Blinded Independent Review Committee)
<b>BP</b>	Ciśnienie tętnicze (ang. Blood pressure)
<b>BPI-SF</b>	Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory-Short Form)
<b>BSC</b>	leczenie objawowe. (ang. best supportive care)
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHT</b>	Chemioterapia?
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost-minimization analysis)

<b>cPFS</b>	czas przeżycia wolnego od klinicznych cech progresji choroby lub zgonu
<b>CPI</b>	wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. Consumer Price Index)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CrI</b>	przedziałem wiarygodności
<b>CRPC</b>	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. castration-resistant prostate cancer)
<b>CSR</b>	Raport z badania klinicznego (ang. Clinical Study Report)
<b>CUA</b>	Analiza użyteczności kosztów (ang. Cost-utility analysis)
<b>CYP</b>	Cytochrom P450 (ang. Cytochromes P450)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DHEA</b>	Kryterium informacji o odchyleniu (ang. Dehydroepiandrosterone)
<b>DIC</b>	(ang. deviance information criterion)
<b>dMMRq</b>	niezgodności deficytu naprawczego (ang. mismatch repair deficient)
<b>DOC</b>	docetaksel
<b>DT</b>	Czas podwojenia (ang. Doubling time)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EBRT</b>	radioterapia z pól zewnętrznych (ang. external-beam radiation therapy)
<b>ECOG</b>	skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ENZ</b>	enzalutamid
<b>EORTC QLQ-PR25</b>	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych na raka prostaty Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire)
<b>EPAR</b>	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. European public assessment report)
<b>EQ-5D-5L</b>	pięciopoziomowy europejski kwestionariusz dotyczący pięciu wymiarów jakości życia (ang. The European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FACT-P</b>	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. Functional Assessment Of Cancer Therapy-Prostate)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>FDC</b>	Dawki całe (ang. Fixed dose combination)
<b>FDC+P</b>	Dawki całe z prednizolonem/prednizonem (ang. Fixed dose combination + prednisolone/prednizolone)
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GnRH</b>	gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny (ang. gonadotrophin releasing hormone)
<b>GTIN</b>	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number, GTIN)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio)
<b>HRR</b>	Naprawy rekombinacji homologicznej (ang. Homologous recombination repair)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HVD</b>	duża objętość choroby (ang. high volume disease)
<b>IA1</b>	pierwsza analiza interim

<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; International Classification of Diseases, ICD)
<b>ICUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost-utility ratio)
<b>IPCW</b>	metodą ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństw (ang. The Inverse Probability of Censoring Weighting)
<b>IPE</b>	(ang. Iterative Parameter Estimate)
<b>IQWIG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>JNCCN</b>	Journal of the National Comprehensive Cancer Network
<b>KAB</b>	kabazytaksel
<b>KM</b>	Kaplan Meier
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LDH</b>	dehydrogenaza kwasu mlekowego (ang. lactate dehydrogenase)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
<b>LHRH</b>	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. luteinizing hormone-releasing hormone)
<b>LVD</b>	mała objętość choroby (ang. low volume disease)
<b>MACE</b>	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular event)
<b>MCBS</b>	Skala wielkości korzyści klinicznych (ang. Magnitude of Clinical Benefit Scale)
<b>MCID</b>	Minimalna różnica istotna klinicznie (ang. Minimal Clinically Important Difference)
<b>MCMC</b>	Próbkowanie Monte Carlo łańcuchami Markowa (ang. Markov Chain Monte Carlo)
<b>mCRPC</b>	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. metastatic castration resistant prostate cancer)
<b>mCSPC</b>	przerzutowy wrażliwy na kastrację rak prostaty (ang. metastatic castration-sensitive prostate cancer)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MDS</b>	Zespoły mielodysplastyczne (ang. Myelodysplastic syndromes)
<b>mHSPC</b>	przerzutowy hormonozależny rak prostaty (ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
<b>mITT</b>	populacja chorych poddanych leczeniu (ang. modified Intention-To-Treat)
<b>mPC</b>	przerzutowy rak gruczołu krokowego (ang. metastatic prostate cancer)
<b>MSI-H</b>	wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NEPC</b>	neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (ang. neuroendocrine prostate cancer)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHA</b>	nowe leki hormonalne (ang. novel hormonal agents)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIR</b>	niraparyb
<b>NMA</b>	metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)

<b>nmCRPC</b>	nieprzerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. non-metastatic castration resistant prostate cancer)
<b>nmHSPC</b>	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
<b>NNH</b>	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-harm)
<b>NNT</b>	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed-to-treat)
<b>NSAA</b>	niesteroidowy lek o działaniu antyandrogenowym
<b>OLA</b>	olaparyb
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>ORR</b>	wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>P</b>	Prednizon/prednizolon
<b>PAES</b>	Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post authorization efficacy study)
<b>PARP</b>	Polimeraza poli-ADP-rybozy (ang. Poly ADP Ribose Polymerase)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBO</b>	placebo
<b>PCA</b>	Str 15/74 AWA
<b>PCWG</b>	grupa zadaniowa ds. raka prostaty (ang. prostate cancer working group)
<b>PD</b>	Choroba postępująca (ang. Progressing disease)
<b>PE</b>	Zatorowość płucna (ang. Pulmonary embolism)
<b>PET</b>	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
<b>PFS</b>	Czas wolny od progresji (ang. Progression-free survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PRES</b>	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)
<b>PSA</b>	swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Specific Antigen)
<b>PSM</b>	modelu podzielonego przeżycia (ang. Partitioned Survival Model)
<b>PSMA</b>	Antygen błonowy specyficzny dla prostaty (ang. Prostate-specific membrane antigen)
<b>PSURs</b>	okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality-adjusted life years)
<b>RAD-223</b>	dichlorek radu-223
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RDI</b>	względnej intensywności dawki (ang. Relative Dose Intensity)
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

<b>RMP</b>	plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)
<b>RoB2</b>	oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>rPFS</b>	przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (ang. radiographic progression-free survival)
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. Relative risk)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RT/RTH</b>	radioterapia
<b>SAE/SAEs</b>	poważne zdarzenie/zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event/s)
<b>SAP</b>	plan analizy statystycznej (ang. Statistical Analysis Plan)
<b>SBRT</b>	radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic body radiotherapy)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUO</b>	Society of Urologic Oncology
<b>TCC</b>	Czas do progresji objawów (ang. time to symptomatic progression)
<b>TCR</b>	czas do wystąpienia oporności na kastrację (ang. time to castration resistance)
<b>TEAE/TEAEs</b>	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-emergent adverse event)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TINAT</b>	czas do zastosowania nowego leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to initiation of new antineoplastic treatment)
<b>TMB</b>	obciążenie mutacyjne nowotworów (ang. Tumor mutational burden)
<b>TPSA</b>	czas do progresji swoistego antygenu sterczowego (ang. time to prostate specific antigen progression)
<b>TRUS</b>	USG przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography)
<b>TSP</b>	czas do progresji objawów (ang. time to progression of symptoms)
<b>TSSE</b>	czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (ang. time to symptomatic skeletal event)
<b>TURP</b>	elektroresekcja przezcewkowa (transurethral resection of the prostate)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPL/ URPLWmiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	8
1. Informacje o wniosku .....	10
2. Przedmiot i historia zlecenia .....	11
2.1. Korespondencja w sprawie .....	11
2.2. Kompletność dokumentacji .....	11
3. Problem decyzyjny .....	12
3.1. Technologia wnioskowana .....	12
3.1.1. Informacje podstawowe .....	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	15
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	21
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	28
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	30
4. Ocena analizy klinicznej .....	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	32
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	34
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania .....	34
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	35
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	37
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	62
4.3. Komentarz Agencji .....	69



---

5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	73
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	73
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	73
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	74
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	76
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	76
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	78
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	79
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	81
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	82
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	82
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	83
5.4.	Komentarz Agencji .....	83
6.	Ocena analizy wpływu na budżet .....	85
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	85
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	85
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	91
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	92
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	93
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	94
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	95
6.4.	Komentarz Agencji .....	95
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	97
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	98
9.	Uwagi do zapisów programu lekowego .....	101
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	103
11.	Kluczowe informacje i wnioski .....	105
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....	112
13.	Źródła.....	114
14.	Załączniki.....	115

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.03.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2120.2023.14.MKO  
PLR.4500.2121.2023.16.MKO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
- 

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
    - Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 100 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122459;
    - Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 50 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122442;
  - Wnioskowane wskazanie:
    - Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
  - 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

---

Wnioskodawca:

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hłżecka 24  
02-135 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.03.2024 r., znak PLR.4500.2120.2023.14.MKO, PLR.4500.2121.2023.16.MKO (data wpłynięcia do AOTMiT 11.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 100 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122459;
- Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 50 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122442;

w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.03.2024 r., znak OT.423.1.17.2024.2.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.04.2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.1. Ostatnia aktualizacja dnia 24 listopada 2023 r.
- Analiza Kliniczna. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.1. Ostatnia aktualizacja dnia 16 listopada 2023 r.
- Analiza Ekonomiczna. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.2. Ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.
- Analiza wpływu na budżet płatnika. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.2. Ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.
- Analiza racjonalizacyjna. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.2. Ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu).

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	Akeega (niraparyb + octan abirateronu), tabl. powł. 50 mg/500 mg, 56 szt., GTIN: 05413868122442 Akeega (niraparyb + octan abirateronu), tabl. powł. 100 mg/500 mg, 56 szt., GTIN: 05413868122459
<b>Kod ATC</b>	L01XK, Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Substancja czynna</b>	niraparyb + octan abirateronu
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Połączone działanie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy)(PARP) i octanu abirateronu (proleku abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowane jest na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów HRR.</p> <p>Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA. W badaniach in vitro wykazano, że cytotoksyczność indukowana niraparybem może wiązać się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zwiększonym tworzeniem kompleksów PARP-DNA, co prowadzi do uszkodzenia DNA, apoptozy i śmierci komórki.</p> <p>Octan abirateronu jest zamieniany in vivo do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17<math>\alpha</math>-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17<math>\alpha</math>-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykoidów w nadnerczach.</p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;</li> <li>2) wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>3) stan sprawności: (...)</li> <li>b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), niraparybem + octanem abirateronu, enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytaksemem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</li> <li>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</li> <li>6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;</li> <li>7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li> <li>8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji</b></p> <p>(...)</p> <p><b>1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami niraparybem + octanem abirateronu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;</li> </ol>

	<p>2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml</p> <p>lub</p> <p>3) progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>4) nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii;</p> <p>5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy kontynuują leczenie mCRPC rozpoczęte maksymalnie 4 miesiące wstecz, o ile w trakcie leczenia pacjent nie doznał progresji choroby (nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, chyba że występują wskazania kliniczne do ich wykonania);</p> <p>6) niestosowanie wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC;</p> <p>7) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP;</p> <p>8) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2;</p> <p>9) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej;</p> <p>(...)</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:</p> <p>a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA &gt;2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii,</p> <p>lub</p> <p>a) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);</p> <p>2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:</p> <p>(..)</p> <p>b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), niraparybem + octanem abirateronu, enzalutamidem (mCRPC po podaniu docetakselu) kabazytakselem, olaparybem, dichlorkiem radu Ra-223;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku;</p> <p>7) rozpoczęcie nowego leczenia z zastosowaniem innego preparatu radioizotopowego, z wyjątkiem zastosowania radioterapii paliatywnej na pojedyncze ogniska przerzutowe (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p>
<p><b>Czas leczenia w programie</b></p>	<p>W przypadku zastosowania apalutamidu albo darolutamidu albo enzalutamidu albo kabazytakselu albo olaparybu albo niraparybu + octanu abirateronu leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia;</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych poniżej dawek zgodnie z Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH.</p> <p>(...)</p> <p><b>Niraparyb + octan abirateronu:</b> dawka początkowa obejmuje podanie raz dziennie dwóch tabletek zawierających w jednej tabletku 2 substancje czynne (1 tabletku: niraparyb 100 mg + octan abirateronu 500 mg) oraz 10 mg prednizonu/prednizolonu. W razie konieczności możliwe jest zastosowanie tabletek o obniżonej zawartości niraparybu (niraparyb 50 mg + octan abirateronu 500 mg).</p> <p>Niedopuszczalne jest zastosowanie niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu przy użyciu dwóch oddzielnych tabletek (tabletku zawierającej niraparyb i osobno tabletku zawierającej octan abirateronu).</p> <p>(...).</p>

<p><b>Badania przy kwalifikacji</b></p>	<p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;  2) morfologia krwi z rozmazem;  3) oznaczenie stężenia PSA;  4) oznaczenie stężenia testosteronu;  5) oznaczenie stężenia kreatyniny (oraz wyliczenie klirensu kreatyniny);  6) oznaczenie stężenia bilirubiny;  7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;  8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;  9) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej (w przypadku leczenia dichlorkiem radu Ra-223);  10) scyntygrafia kośćca;  11) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej);  (..)  15) inne badania w razie wskazań klinicznych.  Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do programu.  Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p><b>2. Monitorowanie leczenia</b>  <b>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa</b>  1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia kabazytakselem, olaparybem, <b>niraparybem + octanem abirateronu</b>, Ra-223);  (..)  6) oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem albo <b>niraparybem + octanem abirateronu</b>);  (..)  Badania laboratoryjne wykonuje się:  - badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych;  (..)  - morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem, <b>niraparybem + octanem abirateronu</b>).</p> <p><b>2.2. Monitorowanie skuteczności</b>  1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej;  2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy;  3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy;  4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej.  Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji.  Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:  a) całkowita odpowiedź (CR),  b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD,  c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD  d) progresja (PD),  e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS).</p>
<p><b>Monitorowanie programu</b></p>	<p><b>3. Monitorowanie programu</b>  1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;  2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 2.2 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

Źródło: ChPL Akeega; Uzgodniony program lekowy.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19 kwietnia 2023 r. (EMA).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</li> <li>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</li> <li>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu:</li> </ul> <p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności: Opis: Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post authorisation efficacy study, PAES): W celu dalszej oceny skuteczności produktu Akeega stosowanego w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC) i mutacjami BRCA1/2 (germinalnymi i (lub) somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowe dane całkowitego przeżycia i innych długoterminowych punktów końcowych z badania MAGNITUDE. Termin: Q1 2024.</p>

Źródło: ChPL Akeega; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akeega> [dostęp: 09.05.2024]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Akeega nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

## 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa, odrębna grupa limitowa

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną). Wnioskowane wskazanie jest definiowane przez szczegółowe kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego (UPL). Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Akeega.

Natomiast kryteria włączenia do leczenia zawarte w UPL pozwalają na leczenie produktem leczniczym Akeega szerszej populacji pacjentów niż populacja, która została włączona do badania rejestracyjnego (badania MAGNITUDE) leku Akeega o pacjentów:

- w stanie sprawności 2 wg ECOG (do badania MAGNITUDE włączano pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG)
- którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC stosowali chemioterapię (z badania MAGNITUDE wykluczano pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię opartą na taksanach we wskazaniu mCRPC).

Dodatkową kwestią pozostaje zawarty we wskazaniu rejestracyjnym zapis definiujący pacjentów jako tych, „u których nie jest wskazana chemioterapia.”, co znalazło odzwierciedlenie w zapisach UPL w postaci kryterium: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii”.



Należy wskazać, że kryteria włączenia i wykluczenia do badania MAGNITUDE nie odnosiły się do kwestii braku wskazań/przeciwskazań do chemioterapii. Pierwotny wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Akeega nie zawierał tego warunku<sup>1</sup>, został on dodany etapie procesu rejestracyjnego przez EMA.

Warto dodać, iż w ramach procesu rejestracyjnego w USA przez FDA, na podstawie badania MAGNITUDE lek Akeega zarejestrowano we wskazaniu: w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z patogenną (lub prawdopodobnie patogenną) mutacją genów BRCA 1/2 z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami<sup>2</sup> (tj. bez wymogu braku wskazań do chemioterapii).

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Akeega jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

### Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Akeega w ocenianym wskazaniu w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca wskazuje, iż „Historycznie wszystkie leki stosowane w ramach programu leczenia raka gruczołu krokowego posiadają własne, odrębne grupy limitowe.”. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii

### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka



## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

#### C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Źródło: [http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1197.nowotwor\\_zlosliwy\\_gruczolu\\_krokowego](http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/1197.nowotwor_zlosliwy_gruczolu_krokowego) [dostęp: 09.05.2024 r.]

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

#### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2019 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności 13,8/100 000 (5618 zgonów – 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

<sup>1</sup> The applicant applied for a fixed-dose combination (FDC) of niraparib plus abiraterone acetate in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who are positive for homologous recombination repair (HRR) gene alterations (germline and/or somatic) [EPAR Akeega].

<sup>2</sup> AKEEGA is a combination of niraparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, and abiraterone acetate, a CYP17 inhibitor indicated with prednisone for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious BRCA-mutated (BRCAm) metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Select patients for therapy based on an FDA-approved test for AKEEGA. (1, 2.1) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/216793s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216793s000lbl.pdf) [dostęp: 23.05.2024 r.]

## Etiologia i patogenez

Do czynników ryzyka zalicza się wiek oraz predyspozycję genetyczną – ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli chorował krewny 1. stopnia, i 5–11 razy większe, gdy chorowało  $\geq 2$  krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest znana, a w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na  $<10\%$ .

## Obraz kliniczny

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

Podczas badania palcem przez odbytnicę można wykryć guz zlokalizowany w tylnej i bocznych częściach stercza (25–35% guzów nie można wykryć palpacyjnie); typowo wyczuwa się niesymetryczne obszary stwardnień lub guzki (w odróżnieniu od symetrycznego powiększenia i gładkiej powierzchni gruczołu w łagodnym rozroście).

## Przebieg naturalny

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wieloogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

## Ocena zaawansowania

Ocenę przeprowadza się na podstawie badania palcem przez odbytnicę, USG przezodbytnicza (ang. transrectal ultrasonography – TRUS) oraz TK jamy brzusznej i miednicy. W wybranych wypadkach można wykonać MR z cewką doodbytniczą; jest to najdokładniejsza nieinwazyjna metoda oceny zaawansowania miejscowego, zwłaszcza naciekania pęcherzyków nasiennych.

W przypadku planowania radykalnego leczenia operacyjnego niezbędne jest oznaczenie stężenia PSA we krwi oraz wykluczenie przerzutów odległych (RTG klatki piersiowej, scyntygrafia kośćca), zwłaszcza przy stężeniu PSA  $>20$  ng/ml. Należy również wykonać badania morfologii krwi z rozmazem oraz czynności nerek i wątroby.

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

- 1) dużego ryzyka – PSA  $>20$  ng/ml lub ocena w skali Gleasona  $\geq 8$  pkt, lub zaawansowanie kliniczne T2c/T3,
- 2) małego ryzyka – PSA  $<10$  ng/ml i ocena w skali Gleasona  $\leq 6$  pkt oraz zaawansowanie kliniczne  $\leq$  T2a,
- 3) pośredniego ryzyka – pozostali chorzy.

## Leczenie

Wybór metody leczenia uzależniony jest od zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego i wieku chorego. W grupie chorych o małym ryzyku jest możliwa sama aktywna obserwacja; podjęcie leczenia odracza się do czasu stwierdzenia progresji biochemicznej lub klinicznej. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych na raka ograniczonego wyłącznie do gruczołu krokowego, przy spodziewanym czasie przeżycia naturalnego  $\geq 10$  lat.

### Leczenie radykalne

#### 1. Leczenie operacyjne

Prostatektomia radykalna polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Wykładnikiem doszczętności onkologicznej jest spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego ( $<0,2$  ng/ml) po  $\sim 3$  tyg. od operacji. Chorych ze zwiększonym stężeniem PSA lub z „dodatnimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym poddaje się uzupełniającej radioterapii lub hormonoterapii.

Powikłania prostatektomii radykalnej to: brak lub zaburzenia wzwodu, nietrzymanie moczu, zwężenie zespolenia cewkowo-pęcherzowego.

Obecnie w wielu ośrodkach urologicznych usunięcie gruczołu krokowego wykonuje się z użyciem metod małoinwazyjnych (laparoscopia; chirurgia robotowa) i uzyskuje się bardzo dobre wyniki odległe przy małej częstości powikłań.

## 2. Radioterapia

Stosuje się:

- 1) teleradioterapię metodą konwencjonalną lub konformalną (pozwala na podanie większych dawek promieniowania bez narażenia chorego na zwiększone ryzyko powikłań),
- 2) brachyterapię – można ją zastosować u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości.

Powikłania radioterapii to: zaburzenia wzdrodu, nietrzymanie moczu, popromienne zapalenie.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia radykalnego dopuszcza się aktywną obserwację z opóźnioną hormonoterapią.

### Leczenie systemowe

#### 1. Leczenie hormonalne

Stanowi podstawową metodę leczenia zachowawczego raka gruczołu krokowego. Ma na celu wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego. Hormonoterapia bywa stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności tych metod, ale na ogół jest to metoda stosowana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny.

Najprostszą formą hormonoterapii, skuteczną i obciążoną stosunkowo małym ryzykiem powikłań, jest wycięcie jąder. Wielu chorych jednak jej nie akceptuje. Alternatywę stanowi tzw. supresja farmakologiczna czynności hormonalnej za pomocą analogów GnRH (goserelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina), które zaburzają działanie osi hormonalnej podwzgórze–przysadka–jądra. Stałe stosowanie tych leków prowadzi po przejściowym, kilkudniowym wzroście stężenia testosteronu (co może nasilić w pierwszych dniach terapii dolegliwości chorego), do jego obniżenia do poziomu kastracyjnego.

W określonych sytuacjach (dynamiczny przebieg i występowanie objawów u chorych z masywnymi przerzutami) stosuje się też całkowitą blokadę androgenową, kojarząc analogi GnRH z antyandrogenami (flutamid, bikalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu), które blokują działanie androgenów pochodzenia nadnerczowego. Leczenie to prowadzi u prawie wszystkich chorych do przejściowej poprawy klinicznej.

Hormonoterapię u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego należy kojarzyć z chemioterapią docetakselem w pierwszej linii leczenia (warunek – nie ma przeciwwskazań do chemioterapii). Wyniki ostatnio opublikowanych badań wskazują na większą wartość skojarzonego leczenia antyandrogenowego (kastracja w połączeniu ze stosowaniem abirateronu).

U niektórych chorych z wolnym przebiegiem choroby (gdy jedynym objawem jest zwiększone stężenie PSA we krwi) stosuje się tzw. opóźnioną hormonoterapię, rozpoczynaną dopiero z chwilą wyraźnej progresji choroby. Celem tego postępowania jest uniknięcie działań niepożądanych leczenia i zachowanie dobrej jakości życia. Nie powinno się natomiast opóźniać leczenia u chorych z przerzutami do kości, aby nie dopuścić do złamań patologicznych.

Po uzyskaniu dobrego wyniku hormonoterapię można przerwać (u chorych bez przerzutów w kościach) i wznowić w razie progresji choroby. Ta metoda przerywanej blokady androgenowej może opóźnić wystąpienie hormonooporności.

U części chorych stosuje się wyłącznie monoterapię antyandrogenem z dobrym efektem paliatywnym i małą liczbą działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny antyandrogen. W razie kolejnej progresji odstawia się lek hormonalny, co może wywołać kilkumiesięczną tzw. remisję z odstawienia.

## 2. Inne metody

U chorych w dobrym stanie ogólnym z opornością na kastrację można zastosować chemioterapię (samą lub w skojarzeniu z leczeniem hormonalnym). Inne opcje leczenia chorych na raka stercza z przerzutami opornego na kastrację to:

1) abirateron – wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 i zmniejsza stężenie androgenów do poziomu niższego niż po kastracji chirurgicznej lub po zastosowaniu analogów LHRH;

2) apalutamid, darolutamid i enzalutamid – kompetytywnie blokują wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, hamując przemieszczenie aktywnego receptora do jądra komórkowego oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w przypadku raka opornego na leczenie antyandrogenami.

U chorych z rozsiewem w kościach stosuje się bisfosfoniary (udowodnione korzyści przynosi kwas zoledronowy – zmniejsza ból oraz częstość powikłań kostnych i wydłuża czas do ich wystąpienia). Dobry efekt paliatywny przynosi także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. U chorych z rozległymi przerzutami do kości i dolegliwościami bólowymi znajduje zastosowanie systemowe podanie izotopu radioaktywnego (najskuteczniejszy rad-223). Chorzy powinni również otrzymywać właściwe leczenie przeciwbólowe.

### Powikłania

1. Zatrzymanie moczu lub utrudnienie odpływu;

Wskazanie do elektroresekcji przezcewkowej (transurethral resection of the prostate – TURP), a jeśli nie ma takiej możliwości – do wytworzenia moczowej przetoki nadłonowej.

2. Nietrzymanie moczu;

3. Zespół ucisku rdzenia kręgowego;

W wyniku złamań patologicznych kręgow oraz inne powikłania kostne spowodowane przerzutami.

4. Cytopenia;

Najczęściej objaw dużego zaawansowania nowotworu z masywnym zajęciem kości (czasem jatrogenna wynikająca z popromiennych zmian w szpiku kostnym); niedokrwistość ma zazwyczaj charakter normochromiczny i normocytowy.

5. Miejscowe naciekanie zmian przerzutowych poza obręb kości;

Zdarza się stosunkowo często, prowadzi do ubytków neurologicznych i bólu neuropatycznego oraz do powstania wyczuwalnych palpacyjnie zmian np. w obrębie żebra; stosuje się paliatywne napromienianie, które może przynieść poprawę kliniczną.

6. Zaburzenia krzepnięcia

Zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego oraz nasilona fibrynoliza w wyniku zwiększonej ilości aktywatora plazminogenu w osoczu i uwalniania plazminy ze zmienionego stercza.

### Monitorowanie

Chorzy poddawani hormonoterapii wymagają ścisłej obserwacji w celu wykrycia ewentualnej progresji choroby. Badania kontrolne przeprowadza się co 2–3 mies.; obejmują, oprócz badania podmiotowego i przedmiotowego (w tym badanie palcem przez odbytnicę), oznaczenie stężenia PSA, aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia kreatyniny w surowicy oraz morfologii krwi. Badanie scyntygraficzne kośćca, RTG klatki piersiowej i USG jamy brzusznej wykonuje się ze wskazań indywidualnych.

### Rokowanie

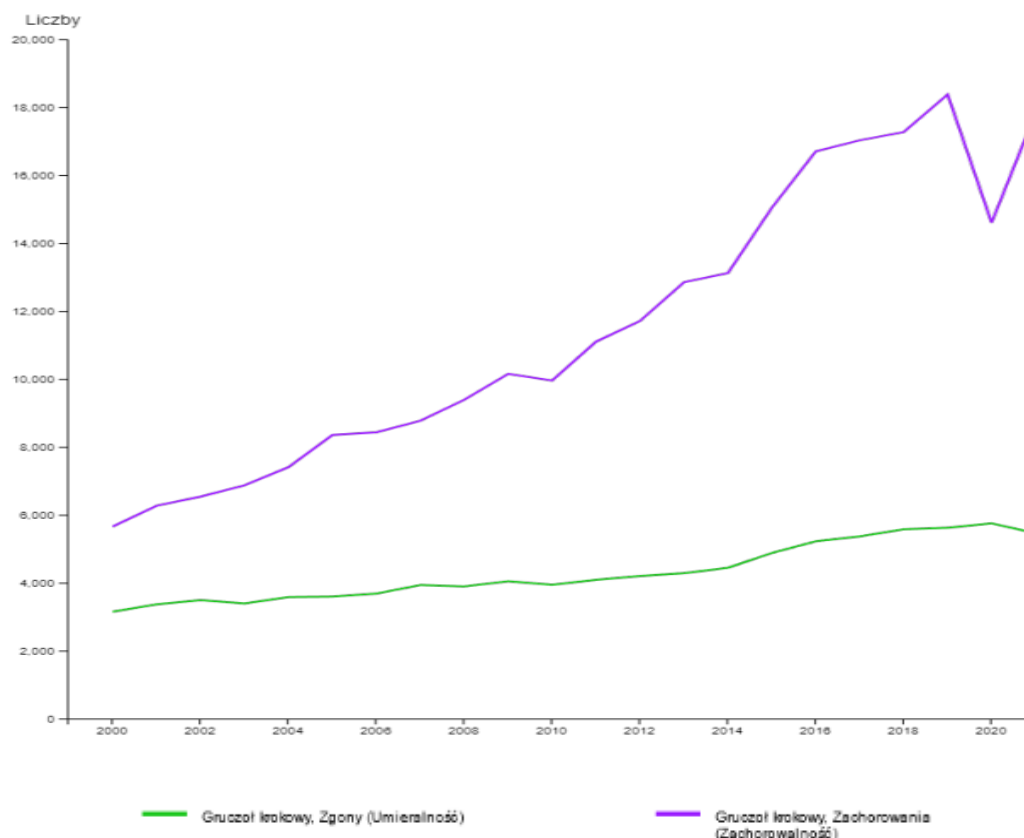
Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70–85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50–75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii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

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.2>. [dostęp: 17.05.2024 r.]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane KRN

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2021 roku liczba zachorowań w Polsce na nowotwór gruczołu krokowego (C61) wyniosła 17 832, natomiast liczba zgonów wyniosła 5 458. W 2020 roku obserwowano spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Szczegóły przedstawiono na rycinie i w tabeli poniżej.



Rysunek 1 Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego w latach 1999-2021 wg dany KRN

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 10.05.2024 r.]

Tabela 4. Zgony i zachorowania – nowotwór gruczołu krokowego w latach 2015-2020 wg danych KRN

Parametr	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba zachorowań	16 696	17 025	17 265	18 373	14 600	17 832
Liczba zgonów	5 220	5365	5 574	5 618	5 748	5 458

Źródło: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [dostęp: 10.05.2024 r.]

#### Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Xtandi OT.423.1.45.2023 uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób oraz liczby i kosztów związanych z poszczególnymi świadczeniami dot. realizacji programu lekowego (PL) „B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz dane kosztowe związane z realizacją PL B.56 w latach 2018-2023

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
<b>Dane NFZ z realizacji PL – „B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”</b>						
Liczba pacjentów leczonych	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Średnia wiek pacjentów leczonych	70,70	71,45	71,97	72,32	72,73	73,08

Mediana wieku pacjentów leczonych	70	71	72	72	73	73
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię	1 444	1 687	2 016	2 020	2 486	1 226
Średnia wiek pacjentów rozpoczynających terapię	71,63	72,15	72,29	72,43	72,72	72,17
Mediana wieku pacjentów rozpoczynających terapię	71	72	72	72	73	72
<b>5.08.07.0000001 HOSPITALIZACJA ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU</b>						
Liczba pacjentów	231	219	211	206	220	152
Suma krotność	778	275	310	293	307	213
Suma wartość [PLN]	411 589,90	378 346,92	368 583,32	345 141,53	395 940,72	294 566,57
Średnia cena [PLN]	529,04	1 375,56	1 188,98	1 176,27	1 288,28	1 385,00
<b>5.08.07.0000003 HOSPITALIZACJA W TRYBIE JEDNODNIOWYM ZWIĄZANA Z WYKONANIEM PROGRAMU</b>						
Liczba pacjentów	334	362	509	619	724	710
Suma krotność	1 083,00	1 187,05	1 802,00	2 378,80	2 908,90	2 082,94
Suma wartość [PLN]	527 108,03	577 644,82	876 505,84	1 157 777,90	1 718 876,00	1 398 012,82
Średnia cena [PLN]	486,71	486,62	486,41	486,71	590,90	671,17
<b>5.08.07.0000004 PRZYJĘCIE PACJENTA W TRYBIE AMBULATORYJNYM ZWIĄZANE Z WYKONANIEM PROGRAMU</b>						
Liczba pacjentów	1 912	2 549	3 310	3 798	4 597	3 932
Suma krotność	10 615,00	14 843,18	19 132,65	23 365,82	27 364,67	14 435,56
Suma wartość [PLN]	1 142 400,76	1 600 250,38	2 065 156,52	2 521 033,53	3 563 649,03	2 133 968,74
Średnia cena [PLN]	107,62	107,81	107,94	107,89	130,23	147,83
<b>5.08.07.0000021 PRZYJĘCIE PACJENTA POŁĄCZONE Z PODANIEM DICHLORKU RADU RA-223</b>						
Liczba pacjentów	138	235	246	222	235	135
Suma krotność	449,00	807,00	777,30	728,78	795,12	380,97
Suma wartość [PLN]	268 908,00	483 720,00	465 900,00	436 989,00	574 796,61	310 412,72
Średnia cena [PLN]	598,90	599,41	599,38	599,62	722,90	814,79
<b>5.08.08.0000063 DIAGNOSTYKA W PROGRAMIE LECZENIA OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO</b>						
Liczba pacjentów	1 851	2 460	3 161	3 667	4 285	3 605
Suma krotność	848,04	1 145,35	1 564,1	1 959,81	2 318,8	1 151,44
Suma wartość [PLN]	2 333 071,75	3 137 260,92	4 301 562,96	5 391 245,3	7 785 937,62	4 346 713,27
Średnia cena [PLN]	2 751,14	2 739,12	2 750,18	2 750,9	3 357,74	3 775,04

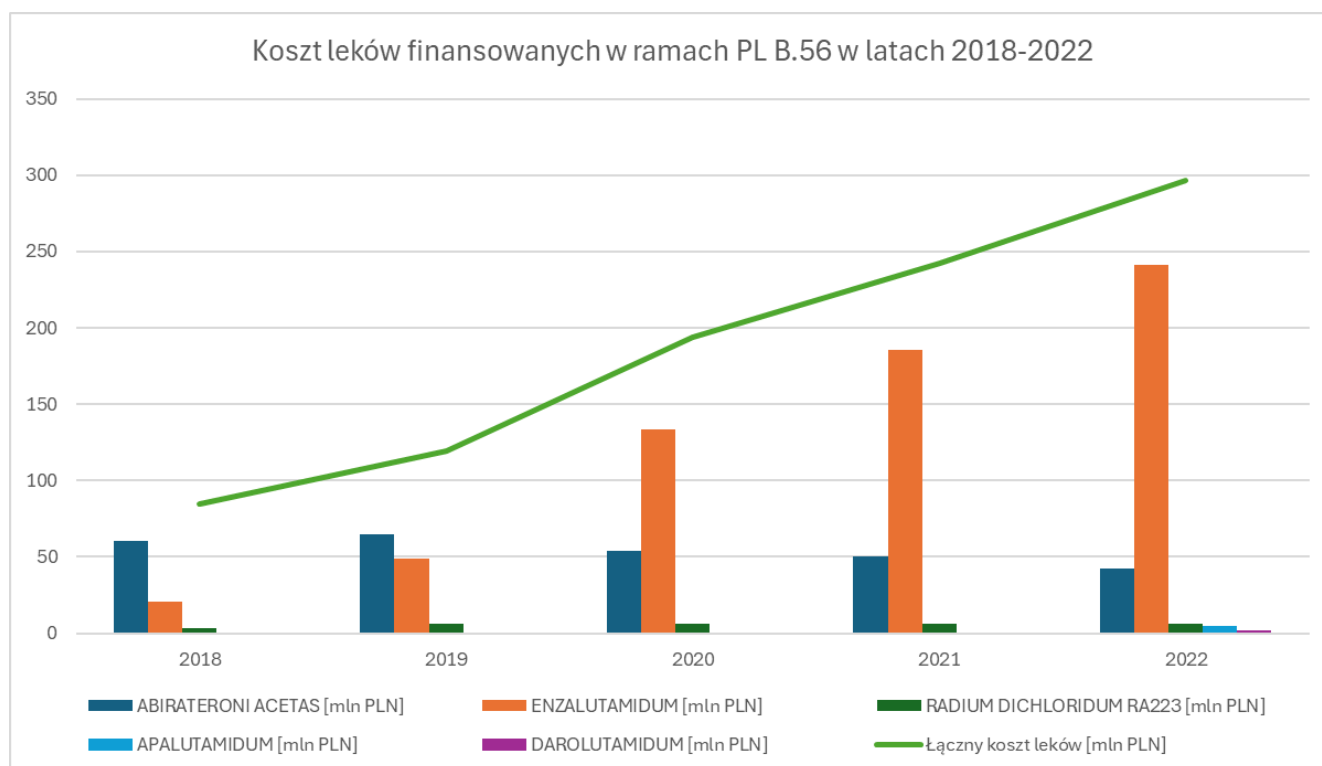
\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.

**Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi leki oraz koszt ich refundacji w latach 2018-2023 w PL B.56 wg danych NFZ**

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej ABIRATERONI ACETAS	1498	1423	1170	1084	990	525
Koszt refundacji substancji czynnej ABIRATERONI ACETAS w ramach PL B.56 [mln PLN]	60,47	64,55	54,07	50,40	42,57	2,94
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej ENZALUTAMIDUM	552	1257	2339	2976	3721	3308
Koszt refundacji substancji czynnej ENZALUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	20,85	48,93	133,46	185,37	241,24	142,51
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej RADIUM DICHLORIDUM RA223	130	227	242	238	237	133
Koszt refundacji substancji czynnej RADIUM DICHLORIDUM RA223 w ramach PL B.56 [mln PLN]	3,13	6,04	6,43	6,25	6,39	3,07
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej OLAPARIBUM	-	-	-	-	-	27
Koszt refundacji substancji czynnej OLAPARIBUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	-	0,98

Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej APALUTAMIDUM	-	-	-	-	117	219
Koszt refundacji substancji czynnej APALUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	4,43	7,21
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej DAROLUTAMIDUM	-	-	-	-	74	122
Koszt refundacji substancji czynnej DAROLUTAMIDUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	2,04	3,52
Liczba pacjentów leczonych w PL B.56 za pomocą substancji czynnej CABAZITAXELUM	-	-	-	-	-	264
Koszt refundacji substancji czynnej CABAZITAXELUM w ramach PL B.56 [mln PLN]	-	-	-	-	-	2,02
Łączna liczba pacjentów leczonych w PL B.56	2 119	2 812	3 658	4 213	5 092	4 531
Koszt refundacji leków (suma) w ramach PL B.56 [mln PLN]	84,45	119,52	193,96	242,03	296,66	162,26
Łączne koszty świadczeń związanych z wykonaniem PL B.56	4,68	6,18	8,08	9,85	14,04	8,48
Koszt finansowania PL B.56 – łączne koszty leków i wykonanych świadczeń [mln PLN]	89,13	125,70	202,04	251,88	310,70	170,75

\*Rok 2023 na dzień sporządzenia niniejszej analizy był w pełni sprawozdany, rozliczony i zweryfikowany do pierwszej połowy.



**Rysunek 2. Koszt leków finansowanych w ramach PL B.56 w latach 2018-2022 wg danych NFZ**

### Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10 maja 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie aktualnych wytycznych dotyczących leczenia osób dorosłych z mCRPC. Przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- American Urological Association, AUA (<https://www.auanet.org/>);
- European Association of Urology, EAU (<https://uroweb.org/guidelines>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Urologiczne, PTU (<https://pturol.org.pl/guidelines-rekomendacje-ptu/>).

Podczas wyszukiwania skupiono się na odnalezieniu najnowszych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 5 dokumentów polskich, europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych, pochodzących z lat 2023 i 2024.

W wytycznych wskazuje się, że u pacjentów z mCRPC bez wskazań do zastosowania chemioterapii w I linii leczenia, można zastosować: octan abirateronu, enzalutamid, <sup>177</sup>lutetium-PSMA-617, rad-223, sipuleucel-T oraz u pacjentów ze zmianami w DNA w zakresie naprawy metodą rekombinacji homologicznej olaparyb, olaparyb+abirateron, niraparyb+abirateron, rukaparyb, talazoparyb/enzalutamid. Natomiast w II linii leczenia wymienia się możliwość zastosowania: octan abirateronu, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji HRR.

Możliwość zastosowania NIR+AAP w omawianej populacji pacjentów wymieniono w wytycznych: EAU 2024 i NCCN 2024. Należy mieć na uwadze, iż produkt leczniczy Akeega został zarejestrowany przez EMA 19 kwietnia 2023 r. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK/PTU 2023 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno--terapeutycznego w raku gruczołu krokowego.</u></p> <p>Rekomendacje w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem stercza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie lub 50 mg/m<sup>2</sup> co 2 tygodnie) jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC zarówno przed, jak i po stosowaniu NHA [I, A].</li> <li>• Nie należy stosować leczenia tradycyjnymi antyandrogenami (słabe, odwracalne blokery AR, np. flutamid, bikalutamid) u chorych na mCRPC w zastępstwie leków o udowodnionej aktywności [I, A].</li> <li>• Octan abirateronu i enzalutamid są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia systemowego u bezobjawowych/skąpobjawowych chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności (ECOG 0–1) [I, A].</li> <li>• W praktyce klinicznej nie zaleca się stosowania NHA u chorych wcześniej eksponowanych na leki z tej grupy (II, B).</li> <li>• U chorych na mCRPC kwalifikowanych do leczenia systemowego należy udokumentować kastracyjne stężenie testosteronu i utrzymywać je w trakcie terapii [I, A].</li> <li>• Kabazytaksel nie powinien być stosowany w pierwszej linii chemioterapii u chorych na mCRPC [I, A].</li> <li>• U chorych na mCRPC z grupy wysokiego ryzyka [przerzuty do wątroby lub wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia ADT, lub obecność co najmniej 4 z czynników (LDH &gt; N ECOG = 2, przerzuty narządowe, hipoaalbuminemia, podwyższona aktywność alkalicznej fosfatazy, wystąpienie oporności na kastrację w ciągu 36 mies. od rozpoczęcia ADT)] należy rozważyć zastosowanie docetakselu przed NHA [II, B].</li> </ul> <p>Rekomendacje leczenia drugiej i kolejnych linii chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzja o zmianie leczenia powinna być podjęta w momencie stwierdzenia pierwszych objawów progresji procesu nowotworowego — optymalnie przed wystąpieniem poważnych objawów mogących istotnie ograniczyć możliwości dalszego leczenia [IV, B].</li> <li>• U chorych po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy wcześniej nie byli leczeni NHA, należy zastosować octan abirateronu lub enzalutamid [I, A].</li> <li>• Rad-223 jest wskazany do leczenia chorych na mCRPC z przerzutami zlokalizowanymi przede wszystkim w układzie kostnym, u których doszło do niepowodzenia chemioterapii lub nie ma możliwości jej zastosowania [I, A].</li> <li>• Nie należy łączyć Rad-223 z NHA z uwagi na brak korzyści klinicznych z takiego postępowania i wysokie ryzyko złamań [II, B].</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na mCRPC po niepowodzeniu NHA i docetakselu należy zastosować kabazytaksel [I, A].</li> <li>• Ze względu na porównywalną skuteczność (w odniesieniu do wpływu na OS) przy jednocześnie niższej toksyczności preferowana jest niższa (20 mg/m<sup>2</sup>) w stosunku do standardowej (25 mg/m<sup>2</sup>) dawka kabazytakselu [II, B].</li> <li>• U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA, u których w tkance nowotworowej stwierdza się obecność mutacji BRCA1 lub BRCA2, należy zastosować olaparyb [I, A].</li> <li>• U chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia NHA i docetakselem, u których występują kliniczne wykładniki odróżnicowania neuroendokrynnego lub takie odróżnicowanie potwierdzono w biopsji, należy zastosować chemioterapię opartą na pochodnych platyny [III, B].</li> </ul> <div data-bbox="319 526 1428 1758" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> </div> <p data-bbox="295 1765 1476 1892">                 Algorytm postępowania u chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego                  mCRPC - metastatic castration-resistant prostate cancer; SBRT (stereotactic body radiotherapy) — radioterapia stereotaktyczna; NHA (novel hormonal agents) — nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid); NEPC (neuroendocrine prostate cancer) — neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego; BSC (best supportive care) — leczenie objawowe; *             </p> <p data-bbox="295 1915 1476 1993">                 Poziomy jakości dowodów naukowych: I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące             </p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji: A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — wskazania określone indywidualnie.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
EAU 2024* (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka prostaty.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia mCRPC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór leczenia należy oprzeć na stanie sprawności (PS – performance status), objawach, chorobach współistniejących, lokalizacji i rozległości choroby, profilu genomowego, preferencji pacjenta oraz od wcześniejszego leczenia hormonowrażliwego przerzutowego PCA (mHSPC) (kolejność alfabetyczna: abirateron, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, <sup>177</sup>lutetium-PSMA-617, rad-223, sipuleucel-T) oraz u pacjentów ze zmianami w DNA w zakresie naprawy metodą rekombinacji homologicznej (ang. homologous recombination repair, HRR): olaparyb, olaparyb+abirateron, niraparyb+abirateron, rukaparyb, talazoparyb/enzalutamid [Silna rekomendacja];</li> <li>• Zaproponuj chemioterapię pacjentom leczonym wcześniej abirateronem lub enzalutamidem [Silna rekomendacja];</li> <li>• Zaproponuj pacjentom z mCRPC, którzy są kandydatami do leczenia cytotoksycznego i otrzymują chemioterapię po raz pierwszy docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie [Silna rekomendacja];</li> <li>• Pacjentom nieleczonym wcześniej z powodu mCRPC i posiadającym mutację HRR lub BRCA należy zaproponować abirateron w skojarzeniu z olaparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do stosowania obu leków [Silna rekomendacja];</li> <li>• Pacjentom nieleczonym wcześniej z powodu mCRPC i posiadającym mutację BRCA należy zaproponować <b>abirateron w skojarzeniu z niraparybem</b>, jeśli pacjent kwalifikuje się do stosowania obu leków [Silna rekomendacja];</li> <li>• Pacjentom, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu mCRPC i posiadającym mutację HRR, należy zaproponować enzalutamid w skojarzeniu z talazoparybem, jeśli pacjent kwalifikuje się do leczenia obydwoma lekami [Silna rekomendacja];</li> <li>• Zaoferuj inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z odpowiednimi mutacjami genów naprawy DNA [Silna rekomendacja];</li> <li>• Pacjentom z mCRPC i progresją po chemioterapii docetakselem należy zaproponować dalsze opcje leczenia przedłużające życie, które obejmują abirateron, kabazytaksel, enzalutamid, rad-223 i olaparyb w przypadku mutacji HRR [Silna rekomendacja];</li> <li>• Dalsze decyzje dotyczące leczenia mCRPC należy opierać na stanie sprawności, wcześniejszych terapiach, objawach, chorobach współistniejących, profilu genomowym, stopniu zaawansowania choroby i preferencji pacjenta [Silna rekomendacja];</li> <li>• Zaproponuj abirateron lub enzalutamid pacjentom wcześniej leczonym jedną lub dwiema liniami chemioterapii [Silna rekomendacja];</li> <li>• Zaproponuj kabazytaksel pacjentom wcześniej leczonym docetakselem [Silna rekomendacja];</li> <li>• Należy zaproponować kabazytaksel pacjentom leczonym wcześniej docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu dwunastu miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem [Silna rekomendacja];</li> <li>• Zaoferuj <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 wcześniej leczonym pacjentom z mCRPC z jedną lub większą liczbą zmian przerzutowych, wykazujących wysoką ekspresję PSMA (przekraczającą wychwyt w wątrobie) w diagnostycznym badaniu PET/TK z użyciem radioizotopu PSMA PET/CT [Silna rekomendacja].</li> </ul>
	<p>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.</p> <p>Źródła finansowania: EAU, brak zewnętrznych źródeł finansowania. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
NCCN 2024 (USA)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia raka prostaty.</p> <p><u>Leczenia systemowe mCRPC:</u></p> <p>Brak wcześniejszej terapii docetakselem/brak wcześniejszej nowej terapii hormonalnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ abirateron (kategoria 1);</li> <li>○ docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ enzalutamid (kategoria 1).</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Niraparyb+abirateron*</b> w przypadku mutacji BRCA (kategoria 1);</li> <li>○ Olaparyb+abirateron w przypadku mutacji BRCA (kategoria 1);</li> <li>○ pembrolizumab w przypadku wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H)/ niezgodności deficytu naprawczego (ang. mismatch repair deficient, dMMR) (kategoria 2B);</li> <li>○ rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);</li> <li>○ sipuleucel-T (kategoria 1);</li> <li>○ talazoparyb/enzalutamid w przypadku mutacji HRR (kategoria 1).</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inne zalecane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inna wtórna terapia hormonalna.</li> </ul> </li> </ul> <p>Progresja po wcześniejszej terapii docetaksem/bez wcześniejszej nowej terapii hormonalnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ abirateron (kategoria 1);</li> <li>○ kabazytaksel;</li> <li>○ enzalutamid (kategoria 1).</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kabazytaksel/karboplatyna</li> <li>○ mitoksantron w leczeniu paliatywnym u pacjentów objawowych, którzy nie mogą tolerować innych terapii;</li> <li>○ <b>niraparyb+abirateron*</b> w przypadku mutacji BRCA;</li> <li>○ olaparybu+abirateron w przypadku mutacji BRCA;</li> <li>○ pembrolizumab w przypadku MSI-H/dMMR (kategoria 2B);</li> <li>○ rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);</li> <li>○ sipuleucel-T;</li> <li>○ talazoparyb/enzalutamid w przypadku mutacji HRR.</li> </ul> </li> <li>• Inne zalecane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inna wtórna terapia hormonalna.</li> </ul> </li> </ul> <p>Progresja po wcześniejszej nowej terapii hormonalnej/brak wcześniejszego docetakselu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ docetaksel (kategoria 1);</li> <li>○ olaparyb w przypadku mutacji BRCA (kategoria 1);</li> <li>○ rukaparyb w przypadku mutacji BRCA (kategoria 1);</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kabazytaksel/karboplatyna;</li> <li>○ niraparyb+abirateron* w przypadku mutacji BRCA (kategoria 2B);</li> <li>○ olaparyb w przypadku mutacji HRR innych niż BRCA1/2;</li> <li>○ pembrolizumab w przypadku MSI-H/dMMR (kategoria 2B);</li> <li>○ rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);</li> <li>○ sipuleucel-T;</li> <li>○ talazoparyb/enzalutamid w przypadku mutacji HRR (kategoria 2B).</li> </ul> </li> <li>• Inne zalecane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inna wtórna terapia hormonalna.</li> </ul> </li> </ul> <p>Progresja po wcześniejszym zastosowaniu docetakselu i nowej terapii hormonalnej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kabazytaksel (kategoria 1);</li> <li>○ ponowne podanie docetakselu.</li> </ul> </li> <li>• Przydatne w pewnych okolicznościach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kabazytaksel/karboplatyna;</li> <li>○ lutet Lu <sup>177</sup> vipivotide tetraxetan (Lu-177-PSMA-617) dla PSMA-dodatnich przerzutów (kategoria 1);</li> <li>○ mitoksantron w leczeniu paliatywnym u pacjentów z objawami, którzy nie tolerują innych terapii;</li> <li>○ olaparyb w przypadku mutacji HRR (kategoria 1);</li> <li>○ pembrolizumab w przypadku MSI-H, dMMR lub TMB ≥10 mut/Mb;</li> <li>○ rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (kategoria 1);</li> <li>○ rukaparib w przypadku mutacji BRCA.</li> </ul> </li> <li>• Inne zalecane schematy leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ inna wtórna terapia hormonalna.</li> </ul> </li> </ul> <p>* Niraparyb w skojarzeniu z abirateronem (tabletką złożoną) jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z mCRPC i patogenną mutacją BRCA1 lub BRCA2 (zarodkową i/lub somatyczną), którzy nie byli jeszcze leczeni z powodu mCRPC, biorąc pod uwagę wcześniejsze leczenie. Stosowanie niraparybu+abirateronu u osób, które otrzymały wcześniej nową terapię hormonalną, jest kontrowersyjne, ponieważ w tym przypadku nie wykazano korzyści takiego połączenia w porównaniu ze stosowaniem inhibitora PARP w monoterapii, ale odpowiedź na leczenie jest prawdopodobna. Abirateron w postaci drobnocząsteczkowej (ang. fine-particle formulation) można podawać z niraparybem w monoterapii jako substytut tabletek zawierających niraparyb i abirateron [kategoria 2B; inna zalecana opcja].</p>
	<p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Kategoria dowodów: 1 - W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B - W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3 - W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p> <p>Brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AUA/SUO 2023 (USA)	<p>Wytyczne dot. leczenia zaawansowanego raka prostaty.</p> <p><u>Rak prostaty oporny na kastrację z przerzutami (mCRPC):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U nowo zdiagnozowanych pacjentów z mCRPC, którzy nie otrzymali wcześniej inhibitorów szlaku receptora androgenowego, klinicyści powinni zaoferować kontynuację ADT z octanem abirateronu i prednizonem, docetakselem lub enzalutamidem. (Silne zalecenie; poziom dowodów: Stopień A [octan abirateronu plus prednizon i enzalutamid]/ Stopień B [docetaksel]);</li> <li>• U pacjentów z mCRPC, u których nie występują objawy lub objawy są minimalne, lekarze mogą zaoferować sipuleucel-T. (Zalecenie warunkowe; Poziom dowodów: stopień B);</li> <li>• Klinicyści powinni oferować rad-223 pacjentom z objawami przerzutów do kości z mCRPC i bez choroby trzewnej lub powiększenia węzłów chłonnych &gt;3 cm (silne zalecenie; poziom dowodów: stopień B);</li> <li>• Klinicyści powinni oferować <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 pacjentom z postępującym mCRPC, którzy wcześniej otrzymali docetaksel i inhibitor szlaku androgenowego z dodatnim wynikiem badania obrazowego PSMA PET. (Silne zalecenie; Poziom dowodów Poziom dowodów: B);</li> <li>• U pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem z lub bez wcześniejszego octanu abirateronu plus prednizonem lub enzalutamidem w leczeniu CRPC, lekarze mogą zaproponować kabazytaksel. (Warunkowe Zalecenie; Poziom dowodów: Stopień B);</li> <li>• U pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię docetakselem i octanem abirateronu z prednizonem lub enzalutamidem, klinicyści powinni zalecić kabazytaksel zamiast alternatywnej terapii ukierunkowanej na szlak androgenowy. (silne zalecenie; poziom dowodów: stopień B);</li> <li>• Klinicyści powinni zaproponować inhibitor PARP pacjentom ze patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi (germinalne lub somatyczne) mutacjami w genie naprawy rekombinacji homologicznej mCRPC z mutacją genu naprawy rekombinacji homologicznej po wcześniejszym leczeniu enzalutamidem lub octanem abirateronu i/lub chemioterapią opartą na taksanach. Chemioterapia oparta na platynie może być alternatywą dla pacjentów, którzy nie mogą stosować lub uzyskać inhibitora PARP. (Umiarkowane zalecenie; Poziom dowodów: Stopień C);</li> <li>• U pacjentów z niedoborem naprawy niedopasowania lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H) mCRPC klinicyści powinni oferować pembrolizumab. (Umiarkowane zalecenie; poziom dowodów: stopień C).</li> </ul>
	<p>System oceny siły rekomendacji AUA łączy typ rekomendacji z siłą dowodów, poziomem pewności, wielkością korzyści lub ryzyka/obciążeń oraz osądem panelu dotyczącym równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami.</p> <p><i>Źródło finansowania: AUA. Przedstawiono konflikty interesów autorów.</i></p>
ESMO 2023 (Europa)	<p>Zaktualizowane zalecenia dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego uwzględniające intensyfikację leczenia i stosowanie nowych leków ogólnoustrojowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć zastosowanie olaparybu po podaniu NHA (z lub bez wcześniejszego leczenia taksanami) u pacjentów z mCRPC i zmianami BRCA1/2 [I, B; ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3].</li> <li>• U pacjentów z mCRPC, którzy otrzymali NHA (abirateron, apalutamid, darolutamid lub enzalutamid) i docetaksel, u pacjentów uznanych za wystarczająco sprawnych, aby otrzymać te terapie, należy zastosować następujące leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 u mężczyzn z rakiem wykazującym ekspresję PSMA w pozytonowej tomografii emisyjnej-PSMA i bez zmian niewykazujących ekspresji PSMA [I, A; ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 4].</li> <li>• Kabazytaksel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 punktacja: 3]</li> </ul> </li> </ul> <p>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie.</p> <p>Poziom dowodów i stopień rekomendacji zastosowano przy użyciu systemu przedstawionego w: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:139e144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis. 1994;18:421).</p> <p><i>Źródła finansowanie: brak zewnętrznych źródeł finansowania. Koszty zostały pokryte przez ESMO ze środków centralnych.</i></p>

**AUA** - American Urological Association; **EAU** - European Association of Urology; **ESMO** - European Society for Medical Oncology; **NCCN** - National Comprehensive Cancer Network; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **PTU** – Polskie Towarzystwo Urologiczne; **SUO** - Society of Urologic Oncology.

\*Wytyczne opracowane przez EAU przy współpracy z: EANM - European Association of Nuclear Medicine, ESTRO - European Society for Radiotherapy and Oncology, ESUR - European Society of Urogenital Radiology, ISUP - International Society of Urological Pathology i SIOG - International Society of Geriatric Oncology.

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

Odpowiedzi pana Tadeusza Włodarczyka w imieniu stowarzyszenia pacjentów z chorobami prostaty, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Odpowiedzi Przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów**

Pytanie	Tadeusz Włodarczyk Prezes Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR”
<b>Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.</b>	<i>Liczna grupa pacjentów cierpiących z powodu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami i mutacją w genach BRCA1 i BRCA2 przeżywa stres i poszukuje nowych terapii działających skutecznie. W ich przypadku to bardzo niekorzystne rokowania pod względem całkowitego przeżycia. Choroba postępuje szybko, napędzana przez zmiany genetyczne. Charakterystycznym objawem, na który wskazują pacjenci, to uciążliwe bóle kości i szybka progresja choroby. Brak kolejnych linii leczenia, pacjenci odczuwają szybki postęp choroby i znaczne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia. Pacjenci z nadzieją oczekują skojarzonego leczenia, jak na to pozwala nowa technologia.</i>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	<i>Aktualnie dostępne opcje leczenia pacjenci z mutacją w genach BRC1 i BRC2 oceniają jako mało przydatne. Żyją z nadzieją na pilne wprowadzenie celowanego leczenia skojarzonego w pierwszej i kolejnych liniach terapii mCRPCZ mutacja w genach.</i>
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	<i>Spotykamy się z wieloma organizacjami z zachodniej Europy i posiadamy wiadomości z pierwszej ręki. W Holandii, Belgii, Niemczech, Anglii, Francji, Finlandii wszystkie laboratoria wykonują diagnostykę zmian genetycznych w celu prawidłowej identyfikacji pacjentów mogących skorzystać ze skojarzonego, celowanego leczenia pacjentów z mutacjami BRCA1 i BRCA2. Na jakim etapie problem identyfikacji zmian genetycznych jest w naszym kraju? Ten temat powinien być priorytetem AOTMiT.</i>
<b>Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.</b>	<i>Dla wszystkich pacjentów cierpiących z powodu choroby nowotworowej bardzo ważny jest względny komfort życia w chorobie. W całej zachodniej Europie dba się bardzo o łagodzenie cierpień pacjentów w chorobie i to jest bardzo cenione. Nasi pacjenci po celowanej terapii skojarzonej oczekują poprawy stanu ogólnego zdrowia i samopoczucia, zmniejszenia objawów bólu lub jego eliminacji oraz innych dolegliwości związanych z rozprzestrzenieniem się choroby. Oczekują także profilu toksyczności leków, który nie pogarsza jakości życia.</i>
<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	<i>Nie da się leczyć tego samego nowotworu tą samą terapią lekową u wszystkich pacjentów. Cały świat wie o tym, że prawie każdy organizm inaczej przyjmuje i reaguje na ten sam lek. Cały świat posiada odpowiednią gamę terapii i stosując odpowiednio zasady medycyny spersonalizowanej skutecznie leczy prawie każdego pacjenta. Produkt leczniczy AKEEGA posiada sprawdzone cechy skutecznej, najnowszej generacji terapii lekowych. Pacjenci z niecierpliwością oczekują dostępu do tego leku w ramach środków publicznych. Z terapią AKEEGA pacjenci wiążą ogromne nadzieje, nawet z wiarą na korzystne rokowania pod kątem całkowitego przeżycia. Niska dostępność diagnostyki molekularnej także może utrudniać dostęp do omawianej technologii. Wnosimy o podjęcie decyzji zgodnej z oczekiwaniami pacjentów.</i>
<b>Inne uwagi.</b>	-

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
  - Goserelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
  - Leuprorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
  - Triptorelinum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe - Rak prostaty, odpłatność: ryczałt);
  - Degarelixum (zakres wskazań: Zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego, odpłatność: ryczałt);
  - Relugolixum (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe – zaawansowana postać hormonozależnego raka gruczołu krokowego u pacjentów dorosłych, odpłatność: bezpłatny do limitu);
  - Flutamid (zakres wskazań: Nowotwory złośliwe, odpłatność: bezpłatny do limitu).

- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
  - zgodnie z programem lekowym B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (odpłatność: bezpłatnie): apalutamid, darolutamid, enzalutamid, olaparyb oraz kabazytaksel.

W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo kabazytaksel albo olaparyb.

- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie):
    - bicalutamidum, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, docetaxelum, doxorubicinum, etoposidum, gemcytabinum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum;
    - octan abirateronu we wskazaniu nowotwór złośliwy gruczołu krokowego w przypadku:
      - leczenia dorosłych pacjentów na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami, w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej; wysokie ryzyko definiowane jest jako występowanie co najmniej 2 z 3 czynników: wskaźnik Gleasona  $\geq 8$ , obecność  $\geq 3$  przerzutów do kości, obecność przerzutów do narządów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Leczenie należy rozpocząć najpóźniej po trzech miesiącach od wdrożenia deprivacji androgenowej;
      - leczenia bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
      - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej o docetaksel.
- Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).
- leczenia dorosłych pacjentów na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, którzy nie spełniają kryteriów wskazania rejestracyjnego wymienionych w załączniku C.87.a., w połączeniu z deprivacją androgenową jako samodzielne leczenie lub początkowo w skojarzeniu z trwającą przez 18 tyg. chemioterapią opartą o docetaksel;
  - leczenia dorosłych pacjentów na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSA DT  $\leq 10$  mies.);
- Octan abirateronu może być zastosowany u danego pacjenta na podstawie załączników C.87.a. albo C.87.b. tylko w jednym z wymienionych wskazań. Octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Octan abirateronu</b> (w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizolem, AAP; (u pacjentów nieleczonych wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym)</p> <p><b>Enzalutamid (ENZ)</b> (u pacjentów nieleczonych wcześniej innym</p>	<p>„Octan abirateronu jest dostępny dla pacjentów polskich w ramach katalogu chemioterapii m.in. w leczeniu bezobjawowych lub skąpo objawowych dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, po niepowodzeniu deprivacji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (załącznik C.87.a do Obwieszczenia), przy czym octan abirateronu nie może być zastosowany u danego pacjenta leczonego wcześniej innym nowoczesnym lekiem hormonalnym (apalutamid, enzalutamid, darolutamid). Podobnie, dostępny w ramach programu lekowego enzalutamid refundowany jest dla pacjentów z mCRPC przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) i pod warunkiem niestosowania wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. Ponadto ogólne zapisy refundacyjne programu lekowego wskazują, że istnieje tylko jednorazowa możliwość leczenia</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest częściowo prawidłowy i niepełny. Szczegółowy komentarz przedstawiono poniżej</p>

<p>nowoczesnym lekiem hormonalnym)</p> <p><b>Olaparyb w monoterapii (OLA)</b></p> <p>(u pacjentów otrzymujących nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid])</p>	<p>niesteroidowymi antyandrogenami. Zapisy refundacyjne dla octanu abirateronu i dla enzalutamidu wskazują, że nie-możliwe jest zastosowanie sekwencyjne nowoczesnej hormonoterapii, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (ESMO 2020, APCC 2023). Octan abirateronu oraz enzalutamid są więc finansowane dla chorych na mCRPC, którzy nie otrzymywali jeszcze leczenia antyandrogenami nowej generacji lub CHT z docetakselem/taksanami, co jest zgodne z zakresem wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Akeega, co uprawnia do przyjęcia ich jako komparatory dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu dla pacjentów nieleczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią (zarówno na etapie mCRPC, jak również we wcześniejszych stadiach).”</p> <p>„Produkt leczniczy Lynparza zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC z obecnością mutacji BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby oraz w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (ChPL Lynparza 2023). Olaparyb w warunkach polskich refundowany jest dla pacjentów z mCRPC z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2, z progresją podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji, przy czym dopuszczalne jest wcześniejsze za-stosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii. Oznacza to, że wcześniejsze leczenie CHT lub kabazytakselom nie jest warunkiem obligatoryjnym do zastosowania olaparybu. Olaparyb w monoterapii stanowi więc komparator dla skojarzenia niraparyb + octan abirateronu w populacji pacjentów otrzymujących na wcześniejszych etapach leczenia hormonoterapię nowej generacji (na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]).”</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

#### Komentarz analityka Agencji

W ramach wyboru komparatora nie rozważano populacji pacjentów w stanie sprawności 2 według ECOG z mCRPC. Zgodnie z zapisami Obwieszczenia MZ u takich pacjentów może być stosowany AAP oraz ENZ (mCRPC po podaniu docetakselu). W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca wskazuje, iż „do badania MAGNITUDE kwalifikowano chorych ze statusem sprawności ECOG 0-1, w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dla ECOG 2”. Brak jest danych klinicznych dot. skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP u pacjentów w stanie sprawności 2 według ECOG z mCRPC.

Uzgodniony program lekowy dopuszcza możliwość leczenia NIR+AAP pacjentów, którzy w ramach I linii leczenia mCRPC otrzymywali chemioterapię opartą na taksanach (u tych pacjentów NIR+ AAP byłby stosowany w II linii leczenia mCRPC), co spełnia warunek nieobecności wskazań do zastosowania chemioterapii. Powyższa możliwość jest niezgodna z kryteriami wykluczenia badania MAGNITUDE (z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą na taksanach w ramach mCRPC). Tym samym zapisy UPL dopuszczają możliwość leczenia szerszej populacji pacjentów niż w badaniu MAGNITUDE. Zgodnie z zapisami Obwieszczenia MZ u pacjentów takich pacjentów może być stosowany AAP oraz ENZ.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.56 [Obwieszczenie MZ] do terapii OLA kwalifikują się pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii). Natomiast zgodnie z UPL jednym z kryteriów włączenia do leczenia NIR+AAP jest: niestosowanie wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC.

Wnioskodawca w ramach uzasadnienia wyboru komparatora wskazał, iż OLA jest komparatorem dla NIR+AAP „tylko u pacjentów otrzymujących nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]”.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych osobno dla NIR+AAP, jak i komparatorów w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (wiek <math>\geq</math> 18 lat)</li> <li>histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza</li> <li>stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC)</li> <li>stan sprawności 0-1 według ECOG</li> <li>obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak oporności na kastrację</li> <li>brak przerzutów odległych</li> <li>wskazania kliniczne do zastosowania chemioterapii</li> <li>wcześniejsze leczenie lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC</li> <li>wcześniejsze leczenie octanem abirateronu (z wyjątkiem rozpoczęcia leczenia mCRPC przez maksymalnie 4 miesiące) – dotyczy NIR+AAP</li> <li>wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP</li> <li>w przypadku inhibitorów PARP dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, pod warunkiem wyodrębniania wyników w podgrupie z mutacjami w genie BRCA1 lub BRCA2 (germinalną lub somatyczną); w przypadku badań dla hormonoterapii nowej generacji włączanych do NMA dopuszczono badania w populacji ogólnej (brak rejestracji jedynie u chorych z mutacjami BRCA)</li> <li>w przypadku badań włączonych do porównania pośredniego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji z ECOG 0-2, pod warunkiem, że pacjenci z ECOG 0-1 stanowili przeważającą większość</li> <li>obecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem</li> <li>obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami ChPL, obecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii, brak adekwatnej wydolności narządowej</li> <li>rozpoznanie raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego</li> </ul>	<p>W ramach kryteriów włączenia nie uwzględniono pacjentów w stanie sprawności 2 wg ECOG, którzy kwalifikowali by się do leczenia NIR+AAP zgodnie z zapisami UPL.</p> <p>W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych Wnioskodawca wskazał, iż: „do badania MAGNITUDE kwalifikowano chorych ze statusem sprawności ECOG 0 1, w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono danych dla ECOG 2”. Dodatkowo, w kryteriach wykluczenia nie przedstawiono definicji wskazań do zastosowania chemioterapii.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL Akeega</li> </ul>	<p>Nie określono postaci leku. Postacią wnioskowaną leku Akeega są tabletki powlekane zawierające</p>



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	prednizolonem (NIR + AAP) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo		skojarzenie niraparybu i octanu abirateronu w dawkach stałych (FDC, fixed-dose combination) 50 mg/500 mg i 100 mg/500 mg. W badaniu MAGNITUDE w ramieniu interwencji stosowano 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 dwie substancje czynne podawane oddzielnie. W ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych przedstawiono odpowiednie wyniki badań biorównoważności.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>octan abirateronu w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizolonem (AAP) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> <li>enzalutamid w monoterapii (ENZ) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> <li>olaparyb w monoterapii (OLA) dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> <li>placebo (PBO) +/- prednizon lub prednizolon – celem stworzenia sieci zależności w NMA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparatory inne niż zdefiniowane</li> <li>dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL</li> </ul>	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia leczenia cytostatykami, czas do progresji PSA (TPSA), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka/farmakodynamika leku</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> </ul>	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> <li>Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wczesnej (I/II) fazy</li> <li>badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>	<p>Dodatkowo w ramach AKL Wnioskodawcy wyszukiwano badań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizolonem w populacji docelowej.</p> <p>Formalnie należy zaznaczyć, iż błędem mogło być wykluczenie badań II fazy, w szczególności, iż mogą to być poprawnie zaprojektowane badania RCT.</p> <p>W wyniku przeglądu weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono prac przedstawiających wyniki takich badań.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo		
<b>Dodatkowe ograniczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.</li> </ul>	-	Brak uwag.

#### 4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawca ostatecznie odnalazł:

- Badania pierwotne dla NIR+AAP:
  - MAGNITUDE - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, porównanie NIR+AAP vs PBO+AAP [(publikacje Chi 2023, Chi 2023a, dodatkowe materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny (CSR), doniesienia konferencyjne Chi 2022, Ch 2023b (abstrakt i prezentacja), Chi 2023c];
- Badania pierwotne dla komparatorów – porównanie pośrednie (NMA):
  - COU-AA-302 - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, porównanie AAP vs PBO+P [publikacje Basch 2013, Cella 2016, Morris 2015, Ryan 2013, Ryan 2015, Smith 2015, Rathkopf 2014, Teply 2019];
  - COU-AA-302 Asia - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, porównanie AAP vs PBO+P [publikacja Ye 2017];
  - HEAT - badanie RCT, bez zaślepienia, fazy III, porównanie ENZ vs AAP [publikacje Ternov 2019, Ternov 2022];
  - Khalaf 2019 - badanie RCT, bez zaślepienia, fazy III, porównanie ENZ vs AAP [publikacje Khalaf 2019, Khalaf 2019a];
  - PREVAIL - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, porównanie ENZ vs PBO [publikacje Armstrong 2020, Beer 2014, Beer 2017, Kim 2017, Lorient 2015, Rathkopf 2018];
  - PREVAIL Asia - badanie RCT, podwójne zaślepienie fazy III, porównanie ENZ vs PBO [publikacja Pu 2022];
  - PROfound - badanie RCT, bez zaślepienia, fazy III, porównanie OLA vs leczenie z wyboru lekarza (ENZ lub AAP) [publikacje de Bono 2020, Hussain 2020, Thiery-Vuillemin 2022].
- Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 7 przeglądów systematycznych: Alameddine 2023, Antonarakis 2020, Bowling 2023, Fazekas 2023, Messina 2023, Ratta 2020 oraz Yanagisawa 2023 – opisane w rozdz. 3 „Wyniki wyszukiwania badań wtórnych” AKL Wnioskodawcy.

Ponadto w związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych Wnioskodawca uzupełnił analizę o wyniki dla kohorty nr 3 z badania MAGNITUDE oraz wyniki badań biorównoważności skojarzenia niraparybu i octanu abirateronu w jednej tabletki w porównaniu do skojarzenia obu wymienionych wyżej substancji czynnych stosowanych oddzielnie w postaci kapsułek i tabletek odpowiednio dla niraparybu i octanu abirateronu.

#### 4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne i metaanalizy) dla NIR+AAP oraz badań pierwotnych dla poszczególnych komparatorów, z uwagi na potrzebę identyfikacji badań RCT do przeprowadzenia porównania pośredniego, przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library.

z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów, w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych. W żadnym z przeszukań nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych.

Ponadto Wnioskodawca poszukiwał doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register oraz przeszukano abstrakty z doniesień konferencyjnych towarzystw naukowych, których działalność obejmuje tematyka raka gruczołu krokowego. Przeszukano również odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa NIR+AAP Wnioskodawca przeszukał publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA i URPLW MiPB.

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 09 października 2023 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy selekcji prac dokonało niezależnie dwóch analityków, w przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu z pomocą trzeciej osoby.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dla NIR+AAP (w dniu 14.05.2024 r.) w bazie Medline (przez Pubmed) z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. W wyniku weryfikacyjnego przeglądu systematycznego Agencji nie odnaleziono prac możliwych do włączenia do AKL Wnioskodawcy.

W ramach pisma ws. wym. minimalnych wskazano, iż w AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono danych z dokumentu EMA EPAR Akeega, w którym przedstawiono wyniki z badania MAGNITUDE dla kohorty otrzymującej 200 mg niraparybu/1000 mg octanu abirateronu i 10 mg prednizonu na dobę (FDC+P, Kohorta 3). W nadesłanym do Agencji uzupełnieniu Wnioskodawca uwzględnił ww. dodatkowe wyniki.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę głównego badania pierwotnego dla porównania NIR+AAP vs AAP – badania MAGNITUDE. Szczegółową charakterystykę pozostałych badań pierwotnych włączonych do analizy Wnioskodawcy znajduje się w załączniku 15.10. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 11. Charakterystyka badania MAGNITUDE - włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Badanie MAGNITUDE</b></p> <p>Chi 2023 i Chi 2023a, doniesienia konferencyjne Chi 2022, Chi 2023b i Chi 2023c oraz MAGNITUDE CSR IA1 i IA2 NCT03748641</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development, LLC</p>	<p><b>Typ badania:</b> randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe fazy III.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 318 ośrodków (w tym 9 ośrodków w Polsce).</p> <p><b>Randomizacja:</b> do grup w stosunku 1:1, w sposób zaślepiony za pomocą interaktywnego systemu internetowego.</p> <p>Stratyfikacji dokonano wg: wcześniejszego stosowania chemioterapii opartej na taksanach (tak vs nie), wcześniejszego stosowania leczenia nowej generacji, celowanego na receptor androgenowy [AR] – enzalutamid, apalutamid, darolutamid (tak vs nie), stosowania AAP (tak vs nie). Dla kohorty 1 (którą stanowili pacjenci z obecnością mutacji genu HRR) zastosowano także stratyfikację ze względu status</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego;</li> <li>Status mutacji genu HRR: dla kohorty 1 – dodatni – potwierdzony z krwi lub próbki tkanki guza;</li> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami);</li> <li>Przerzutowy rak gruczołu krokowego z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK, MRI lub scyntygrafii;</li> <li>Kastracyjne stężenie testosteronu <math>\leq 50</math> ng/dl przy stosowaniu GnRHa lub po obustronnej orchidektomii z progresją PSA lub progresją radiologiczną;</li> <li>W przypadku braku kastracji chirurgicznej, zdolność do kontynuowania stosowania GnRHa w trakcie badania;</li> <li>Status ECOG 0-1;</li> <li>Wynik <math>\leq 3</math> dla pytania nr 3 w kwestionariuszu BPI-SF (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 h);</li> </ul>	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS), zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej (progresja zmian w tkankach miękkich oceniona w TK lub MR lub progresja zmian kostnych oceniona w badaniu scyntygraficznym; ocena przez niezależną, zaślepioną komisję, BIRC) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze – pierwszorzędowy punkt końcowy badania.</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>określonych mutacji genetycznych (BRCA1 lub BRCA2 vs wszystkie inne mutacje genów HRR ).</p> <p><b>Zaslepienie:</b> tak, podwójne.</p> <p>W badaniu wprowadzono zaslepienie badaczy oraz pacjentów. Indywidualnie przypisany pacjentowi w czasie randomizacji numer identyfikacyjny nie został udostępniony badaczowi do czasu zakończenia badania. Istniała możliwość zniesienia zaslepienia w przypadku nagłych sytuacji.</p> <p><b>Interwencja:</b> niraparyb (NIR) + octan abirateronu + prednizon (AAP)</p> <p>NIR: 200 mg (2 × 100 mg w kapsułkach) raz dziennie p.o.</p> <p>AAP: octan abirateronu 1000 mg (4 × 250 mg w tabletkach) p.o. raz dziennie + prednizon 10 mg (2 × 5 mg w tabletkach, podawany 2 razy dziennie po 1 tabletkę) p.o.</p> <p><b>Komparator:</b> PBO + AAP</p> <p>PBO: w kapsułkach o wyglądzie identycznym do NIR.</p> <p>AAP: tak jak w grupie interwencji.</p> <p>Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Pacjenci otrzymywali leczenie doustnie, w trybie ambulatoryjnym. Leki przyjmowano rano, ≥2 h przed i ≥1 h po podaniu leków nie wolno było spożywać pokarmów.</p> <p>Leczenie kontynuowane do momentu wyst. kryteriów przerwania leczenia: potwierdzenia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub zakończenia badania (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).</p> <p>Modyfikacja dawki: czasowe wstrzymanie leczenia w przypadku wystąpienia ciężkich AEs (≥3), wznowienie po ustąpieniu AEs; wstrzymanie leczenia na ≥24 h przed procedurami wymagającymi hospitalizacji.</p> <p>Protokół badania przewidywał możliwość zmiany leczenia pacjentów z grupy placebo na leczenie NIR + AAP – cross-over był dopuszczalny przy spełnieniu określonych wymagań: wymagano, by chorzy dostarczyli pisemną zgodę, charakteryzowali się prawidłową funkcją narządów, ECOG 0-1.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> wymagano, aby pacjenci, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej w trakcie trwania badania kontynuowali przyjmowanie GnRHa w celu utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (≤50 ng/dl).</p> <p>W przypadku zaprzestania stosowania jednego z leków (NIR/PBO lub AA) drugi lek mógł być nadal stosowany.</p> <p>Dozwolone: wszystkie terapie stosowane w trakcie trwania badania od skryningu aż do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Następujące wartości parametrów laboratoryjnych w momencie skryningu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowita liczba neutrofilii <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>;</li> <li>Stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl, bez transfuzji w ciągu <math>\geq 30</math> dni;</li> <li>Liczba płytek krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>;</li> <li>Stężenie albuminy w surowicy <math>\geq 3,0</math> g/dl;</li> <li>Klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min wyliczony lub zmierzony bezpośrednio w 24-godzinnej zbiorce moczu;</li> <li>Stężenie potasu w surowicy <math>\geq 3,5</math> mmol/l;</li> <li>Bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN (u pacjentów z zespołem Gilberta, jeśli bilirubina całkowita wynosi <math>&gt;1,5 \times</math> GGN, należy zmierzyć bilirubinę bezpośrednią oraz pośrednią, i jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania wg decyzji monitora medycznego);</li> <li>AST i ALT <math>\leq 3 \times</math> GGN;</li> </ul> </li> <li>Zdolność do polykania tabletek i kapsułek w całości;</li> <li>Zgoda na stosowanie powszechnie uznanych metod antykoncepcji oraz nieoddawanie nasienia w trakcie badania oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku;</li> <li>Zdolność do przestrzegania zakazów i ograniczeń określonych w protokole badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP;</li> <li>Leczenie systemowe (leczenie nowej generacji, celowane na receptor androgenowy (AR), np. enzalutamid, apalutamid, darolutamid, chemioterapia oparta na taksanach, lub stosowanie AAP przez <math>\geq 4</math> miesiące przed randomizacją) mCRPC, lub stosowanie AAP w innym wskazaniu niż mCRPC;</li> <li>U pacjentów otrzymujących AAP przez 2-4 miesiące przed randomizacją we wskazaniu mCRPC – udokumentowana progresja PSA (wg kryteriów PCWG3) w trakcie skryningu;</li> <li>Obecność objawowych przerzutów do mózgu;</li> <li>Diagnoza MDS lub AML aktualnie lub w historii;</li> <li>Inne nowotwory złośliwe (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub nowotworu in situ w całkowitej remisji) w ciągu <math>\leq 2</math> lat przed randomizacją lub nowotwór, który aktualnie wymaga aktywnej terapii systemowej;</li> <li>Ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub niedokrwienie wymagające pomostowania aortalno-więcowego lub stentu w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, objawowa zastoinowa niewydolność serca, tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowozatorowe (np. zatorowość płucna czy przemijające ataki niedokrwienne) lub klinicznie istotna arytmia komorowa w ciągu 6 mies. przed randomizacją lub choroba niedokrwienna serca II-IV NYHA;</li> <li>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe <math>\geq 160</math> mmHg lub rozkurczowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do progresji objawów (ang. time to symptomatic progression TSP);</li> <li>Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (ang. time to initiation of cytotoxic chemotherapy, TCC)</li> </ul> <p><b>Pozostałe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas do progresji PSA,</li> <li>Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)</li> <li>Czas do progresji bólu,</li> <li>Punkty końcowe oceniane przez pacjentów, PROs: BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L, PRO-CTCAE</li> <li>Wykorzystanie zasobów medycznych związane z kontaktami z opieką medyczną</li> <li>Parametry opisujące zależności ekspozycji na lek a odpowiedzi na leczenie (exposure-response).</li> </ul> <p><b>Profil bezpieczeństwa</b></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>badanych leków musiały być odnotowane.</p> <p>Niedozwolone: inne leki będące w trakcie badań, inne leczenie przeciwnowotworowe, inne leki działające na oś androgenową, testosteron, radioterapia (w wybranych przypadkach może być dopuszczona radioterapia paliatywna), chemioterapia, immunoterapia, dietylostylobestrol lub podobni antagoniści receptora estrogenowego, granat lub sok z granatu, spironolakton, radiofarmaceutyki, silnie induktory CYP3A4.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• data odcięcia 08.10.2021 r., mediana obserwacji: 18,6 mies. (zakres: 0,3-29,0) w kohorcie HRR+ i 16,7 mies. w podgrupie BRCA1/2.</li> <li>• data odcięcia 17.06.2022 r., mediana obserwacji: 26,8 mies. (zakres: 0,3-37,1) w kohorcie HRR+ i 24,8 mies. (zakres: 0,5-36,8) w podgrupie BRCA1/2.</li> <li>• data odcięcia 17.05.2023 r., mediana obserwacji: 25,9 mies. W podgrupie BRCA1/2.</li> </ul> <p><b>Typ hipotezy:</b> <i>superiority</i></p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w AWA skupiono się na wynikach w podgrupie z mutacją BRCA.</p>	<p>≥100 mmHg) – pacjenci z takim stanem w wywiadzie byli dopuszczeni pod warunkiem, że ich ciśnienie tętnicze krwi było kontrolowane za pomocą terapii przeciwnadciśnieniowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecny stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania prednizonu;</li> <li>• Choroba przewlekła wymagająca aktualnie stosowania prednizonu w dawce ≥10 mg dziennie (lub ekwiwalent);</li> <li>• Aktywne lub objawowe WZW lub przewlekła choroba wątroby (wodobrzusze, encefalopatia, zaburzenia krzepnięcia wtórne do choroby wątroby);</li> <li>• Niewydolność kory nadnerczy w historii;</li> <li>• Rozpoznana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja AA lub niraparybu lub substancji pomocniczych;</li> <li>• Chorzy zakażeni HIV: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nie otrzymujący terapii antyretrowirusowej</li> <li>○ Otrzymujący terapię antyretrowirusową, która może wchodzić w interakcję z badanym leczeniem</li> <li>○ Zmiana terapii antyretrowirusowej w ciągu 6 miesięcy przez skryningiem</li> <li>○ Liczba CD4 &lt;350 podczas skryningu</li> <li>○ Zakażenia oportunistyczne AIDS w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia skryningu</li> </ul> </li> <li>• Chorzy, którzy w czasie ≤28 dni przed randomizacją otrzymali transfuzję płytek krwi lub erytrocytów, krwiotwórcze czynniki wzrostowe, lek będący w fazie badań w terapii raka gruczołu krokowego, radioterapię, przeżyli rozległą operację.</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NIR+AAP : 113 (podgrupa BRCA1/2);</li> <li>• PBO+AAP : 112 (podgrupa BRCA1/2).</li> </ul>	

#### 4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność. Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniano w oparciu o informacje przedstawione w publikacjach, ze szczególnym uwzględnieniem ocenianego problemu zdrowotnego i nadano mu jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub średnie (pewne zastrzeżenia). Ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniu dla NIR+AAP tj. MAGNITUDE oceniono jako niskie. W badaniach dla komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim ryzyko to dla większości punktów końcowych oceniono również jako niskie z wyjątkiem badań HEAT i Khalaf 2019 – w których stwierdzono średnie ryzyko błędu systematycznego związanego z pomiarem subiektywnych punktów końcowych (ze względu na brak zaślepienia). Dodatkowo analitycy Agencji podkreślają, że w przypadku badań COU-AA-302, PREVAIL i PREVAIL Asia w ocenie przed zniesieniem zaślepienia w pojedynczych punktach końcowych odnotowano średnie ryzyko błędu systematycznego.

Szczegółową ocenę badań RCT przedstawiono w rodz. 15.2. AKL Wnioskodawcy.

Ponadto Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności opracowań wtórnych (Yanagisawa 2023, Messina 2023, Alameddine 2023, Bowling 2023, Antonarkis 2020 i Ratta 2020) za pomocą narzędzia AMSTAR-II. W przypadku wyżej wymienionych opracowań wtórnych stwierdzono krytycznie niską wiarygodność, z uwagi m.in. na brak: rejestracji protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS, uzasadnienia wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście, czy informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych. Dla przeglądu Fazekas 2023 stwierdzono umiarkowaną wiarygodność. Szczegółową ocenę badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR-II przedstawiono w załączniku 15.4. AKL Wnioskodawcy oraz w dokumencie uzupełnień analizy względem wym. minimalnych.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń co do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Szczegółowe ograniczenia AKL Wnioskodawcy zawarto poniżej

#### **Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:**

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (AAP) w populacji docelowej raportu – badanie MAGNITUDE. Jednak było to badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem, kontrolą placebo, o odpowiedniej liczebności, które zostało ocenione jako badanie bardzo dobrej jakości wg skali Jadad (5/5), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko błędu dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.”;
- „Niekóre dane z badania MAGNITUDE pochodzą ze źródeł nieopublikowanych, udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny.”;
- „Populacja docelowa niniejszego raportu (pacjenci z mCRPC z obecnością mutacji BRCA1/2) stanowi podgrupę populacji ogólnej badania MAGNITUDE. Populacja pacjentów z mutacją BRCA obejmowała 53% kohorty HRR+ (liczebność podgrupy BRCA: NIR+AAP vs PBO+AAP, 113 vs 112). Obecność mutacji BRCA1/2 stanowiła jednak czynnik stratyfikacyjny w procesie randomizacji. Ponadto podgrupa ta została uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena statystyczna została zaplanowana hierarchicznie i w pierwszej kolejności testowano osiągnięcie pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) właśnie w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2, dopiero w następnej kolejności w całej kohorcie HRR+. Podano wyniki dla tej podgrupy dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności ocenianych w badaniu (w tym: rPFS, OS, TSP, TCC, TPSA, ORR), które wskazują na istotnie wyższą skuteczność NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP. Jednocześnie zaobserwowane wyniki wskazują na bardziej korzystny efekt ocenianej interwencji w podgrupie BRCA1/2 w porównaniu do w całej kohorty HRR+.”;
- „W badaniu MAGNITUDE, autorzy podali, że w większości wyjściowe cechy kliniczne pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami, jednak zaobserwowali częstsze występowanie przerzutów do narządów wewnętrznych i kości oraz gorszy stan sprawności (ECOG 1) w grupie NIR+AAP. W modelu wieloczynnikowym, korygującym różnice w charakterystykach wyjściowych (uwzględniając w analizie PSA, dehydrogenazę mleczanową, fosfatazę alkaliczną i obecność przerzutów w narządach wewnętrznych) potwierdzono wyniki analizy głównej dla rPFS i OS.”
- „W badaniu MAGNITUDE dopuszczono możliwość cross-over pacjentów z grupy PBO+AAP do grupy otrzymującej NIR+AAP open-label, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki dotyczące przeżycia całkowitego. Przeprowadzono zaplanowaną wcześniej analizę OS metodą IPCW skorygowaną o różnice w wyjściowych charakterystykach i w kolejnych stosowanych terapiach, jej wyniki wskazywały na wyraźne wydłużanie OS w grupie interwencji, a nawet po tej korekcie przekroczyły próg istotności statystycznej.”;
- „W części włączonych badań nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji, a pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, co obniżało wiarygodność badań: HEAT oraz Khalaf 2019.”;
- „Badanie COU-AA-302 Asia zostało zaprojektowane w celu odniesienia wyników leczenia AAP w populacji azjatyckiej (Chiny, Malezja, Tajlandia i Rosja) na wyniki uzyskiwane dla badań prowadzonych w pozostałych regionach świata. Badanie zaprojektowano tak, aby było jak najbardziej podobne do badania COU-AA-302, aby umożliwić najwyższą porównywalność danych. Zgodnie z przyjętymi założeniami, oszacowana wielkość tego badania była mniejsza niż globalnego badania COU-AA-302 (333 pacjentów w porównaniu do 1088 pacjentów). W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) badanie spełniło kryteria zakończenia – zaobserwowano 50% zdarzeń TTPP (91 ze 181 oczekiwanych zdarzeń), członkom komisji monitorującej IDMC zalecono odśledzenie stosowanych interwencji, a pacjenci z grupy PBO+P przeniesiono do leczenia AAP. W publikacji Ye 2017 zaprezentowano wyniki tej analizy. Natomiast w globalnym badaniu COU-AA-302 dopiero w momencie drugiej analizy interim, gdy zaobserwowano około 43% zdarzeń OS (333 zdarzenia), z uwagi na wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w zniesiono zaślepienie próby, a pacjentom umożliwiono przejście z grupy PBO+P na PBO+AAP. Z tego powodu mediana okresu obserwacji w badaniu COU-AA-302 Asia była znacznie krótsza (3,9 miesiąca) niż w badaniu COU-AA-302 (22,2 miesiąca w momencie IA2 i 49,2 miesiące w momencie końcowej analizy OS). Wyjaśnia to również krótki czas leczenia w badaniu COU-AA-302 Asia w porównaniu z COU-AA-302 (mediana 3,8 mies. AAP i 3,4 mies. PBO+P w COU-AA-302 Asia i 13,8 mies. AAP i 8,3 mies. PBO+P dla IA2 w COU-AA-302).”;

- „W badaniu COU-AA-302 Asia w związku z krótkim okresem obserwacji (mediana 3,9 mies.) dane dla niektórych drugorzędowych punktów końcowych są niedojrzałe z powodu wczesnego odśledzenia badania przez komisję IDMC. W momencie odcięcia danych większość pacjentów kontynuowała leczenie (AAP: 138/157 [87,9%], PBO+P: 112/156 [71,8%]).”;
- „W badaniu PREVAIL Asia występował wysoki odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie i nie zostali uwzględnieni w długoterminowej obserwacji z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, w szczególności w grupie otrzymującej placebo, co miało wpływ na dostępność danych dotyczących długiego okresu obserwacji.”;
- „W badaniu HEAT liczebność grup pacjentów była stosunkowo niewielka. Ponadto było to badanie jednośrodkowe, co może ograniczać możliwość uogólniania uzyskanych wyników na populację ogólną.”;
- „W badaniu HEAT nie prowadzono długoterminowej obserwacji pacjentów w badaniu, końcowa ocena miała miejsce po 12 tygodniach leczenia. Krótki okres obserwacji wynika z faktu, że celem autorów badania była przede wszystkim ocena krótkoterminowych efektów leczenia. Autorzy sami zwracają uwagę na ograniczenie, jakim jest brak potwierdzenia uzyskanych wyników w dłuższym okresie obserwacji.”;
- „W badaniu Khalaf 2019 liczebność grup pacjentów była stosunkowo niewielka. Część pacjentów przerwała udział w badaniu przed cross-over i przed otrzymaniem drugiej linii leczenia, co dodatkowo mogło zmniejszyć moc badania w wykrywaniu istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.”.

#### **Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:**

- Populacja badania MAGNITUDE nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, definiowanej przez zapisy uzgodnionego programu lekowego (UPL). UPL pozwala na leczenie produktem leczniczym Akeega w szerszej populacji pacjentów niż populacja, która została włączona do badania MAGNITUDE, tj. o pacjentów:
  - w stanie sprawności 2 wg ECOG (do badania MAGNITUDE włączano pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG)
  - którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC stosowali chemioterapię (z badania MAGNITUDE wykluczano pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię opartą na taksanach we wskazaniu mCRPC).

Kryteria włączenia i wykluczenia do badania MAGNITUDE nie odnosiły się do kwestii braku wskazań do chemioterapii. Powyższy zapis we wskazaniu rejestracyjnym został dodany na etapie procesu rejestracyjnego przez EMA, co znalazło odzwierciedlenie w zapisach UPL w postaci kryterium: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii”.

Biorąc powyższe pod uwagę brak jest dowodów dot. skuteczności i bezpieczeństwa w populacji pacjentów w stanie sprawności 2 wg ECOG oraz u pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC stosowali chemioterapię. Definiując „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii” jako występowanie przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii, można wskazać, iż również brak jest wyników dla tak określonej populacji.

- W badaniu MAGNITUDE w ramieniu interwencji stosowano niraparyb w kapsułkach w dawce 200 mg (2×100 mg) oraz octan abirateronu w tabletkach w dawce 1 000 mg (4×250 mg), natomiast produkt leczniczy Akeega to skojarzenie dwóch substancji czynnych w jednej tabletkie powlekanej. Wnioskodawca przedłożył wyniki badań biorównoważności pochodzące z dokumentu EPAR, gdzie na potrzeby procesu rejestracji produktu leczniczego Akeega oceniano jego biorównoważność w porównaniu do ekspozycji na niraparyb i abirateron w monoterapii. EMA wskazuje, iż dla dawki podstawowej (100 mg/500 mg) wykazano biorównoważność dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega lub jako kombinacja poszczególnych składników. Natomiast dla dawki (50 mg/500 mg) odnotowano wśród leczonych tabletkami powlekanymi Akeega o mniejszej mocy (2 x 50 mg/500 mg), iż ekspozycja była odpowiednio o 33% i 22% większa w porównaniu z ekspozycją u pacjentów (n=67) przyjmujących pojedyncze leki (100 mg niraparybu w kapsułkach i 4 x 250 mg octanu abirateronu w tabletkach). Powyższe znalazło odzwierciedlenie w zapisach ChPL Akeega, gdzie zawarto zapis: Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (...), przed wznowieniem regularnego monitorowania.

[REDAKCE]

W planie analizy statystycznej (ang. Statistical Analysis Plan, SAP) badania MAGNITUDE<sup>3</sup> wskazano, iż w przypadku przejścia dużej liczby pacjentów w grupie placebo na lek należący do tej samej klasy co niraparyb można będzie przeprowadzić co najmniej jedną z następujących analiz w celu oszacowania rzeczywistego wpływu leczenia na OS:

- The rank preserving failure time model as described by Robins and Tsiatis;
- Inverse Probability Censoring Weighted (IPCW) log-rank test as described by Cole and Hernan;
- Iterative Parameter Estimate (IPE) method as described by Branson and Whitehead.

- [REDAKCE]
- W ramach protokołu badania MAGNITUDE wskazano, iż pomiary punktów końcowych raportowanych przez pacjentów będą dokonywane za pomocą skal/kwestionariuszy: BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L i PRO-CTCAE (tylko w języku angielskim w USA). W analizie Wnioskodawcy oraz w [REDAKCE] nie przedstawiono wyników pomiaru jakości życia za pomocą EQ-5D-5L i PRO-CTCAE. Nie podano przyczyny braku przedstawienia ww. wyników.
  - W ramach analizy bezpieczeństwa dla badania MAGNITUDE Wnioskodawca uwzględnił wyniki dla populacji dla kohorty HRR+. Nie przedstawiono wyników dla populacji z mutacją BRCA, [REDAKCE]
  - Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej NIR+AAP. Powyższe wynika najprawdopodobniej z niedawnej rejestracji leku.

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej poddał metaanalizie wyniki 7 badań RCT, co pozwoliło na pośrednie porównanie NIR+AAP vs ENZ. Przeprowadzono ocenę analizy heterogeniczności (rozd. 6.3 AKL Wnioskodawcy).

##### Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):

- „Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (niraparyb + AAP) z pozostałymi komparatorami (enzalutamid, olaparyb w monoterapii) w docelowej populacji chorych, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.”;
- „Wspólny komparator w porównaniu pośrednim stanowiło szeroko rozumiane placebo (PBO) – które w grupach kontrolnych części badań dotyczących octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem obejmowało także analogiczne skojarzenie placebo (zaśle-pienie stosowania octanu abirateronu) z prednizonem lub prednizolonem (PBO+P) – COU-AA-302 i COU-AA-302 Asia. W pozostałych badaniach stosowano po prostu PBO – PREVAIL i PREVAIL Asia. Dodatkowo we wszystkich ramionach w badaniach zgodnie z kryteriami włączenia pacjenci musieli stosować terapię deprywacji androgenów, na którą składało się leczenie agonistami bądź antagonistami GnRH lub wykonanie obustronnej orchiektomii. Celem możliwości wykonania porównania pośredniego przyjęto grupy kontrolne PBO oraz PBO+P za podobne i stworzono jeden węzeł.”;

<sup>3</sup> [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT03748641/SAP\\_001.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT03748641/SAP_001.pdf) [dostęp: 27.05.2024 r.]



- „Odstąpiono od wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP vs OLA w monoterapii, z wykorzystaniem danych pochodzących z dostępnych badań. Olaparyb w monoterapii stanowi komparator dla skojarzenia NIR+AAP wyłącznie w podgrupie pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, którzy otrzymali hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, na wcześniejszych etapach choroby (z dodatkowym wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali na wcześniejszych etapach octan abirateronu). W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja na leku hormonalnym nowej generacji na etapie mCRPC nie ma możliwości zastosowania NIR+AAP i jest to populacja dedykowana jedynie olaparybowi w monoterapii. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono badanie RCT III fazy, bez zaślepienia, w którym porównywano olaparyb w monoterapii z leczeniem hormonalnym nowej generacji (enzalutamid lub octan abirateronu, wg decyzji lekarza) u pacjentów z mCRPC – badanie PROfound [NCT02987543]. W badaniu PROfound kohorta A (mutacje BRCA1, BRCA2 lub ATM) 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. W badaniu PROfound nie przedstawiono odsetka chorych w kohorcie A (BRCA1, BRCA2 lub ATM), którzy otrzymali leczenie hormonalne nowej generacji na wcześniejszym etapie choroby (nmCRPC lub mHSPC), przed rozpoznaniem mCRPC. Podano jedynie, że w łącznej populacji N = 387 (kohorta A i B) leki hormonalne nowej generacji przed mCRPC zastosowano u 13 pacjentów, co w przeliczeniu na populację BRCA1/2 (N = 140) daje hipotetycznie maksymalnie 5 chorych. Populację nachodzącą (wspólną) z mutacjami BRCA1/2, wyróżnioną ze względu na wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji, w której NIR+AAP mógłby zastępować olaparyb w monoterapii stanowi 11 (4,9%) pacjentów w badaniu MAGNITUDE oraz około 5 (3,4%) w PROfound – są to zatem liczebności zdecydowanie zbyt małe na wyciąganie jakichkolwiek wiarygodnych wniosków i moc statystyczną takiej oceny. Dodatkowo w badaniu PROfound nie wyróżniono wyników w podgrupie pacjentów stosujących hormonoterapię nowej generacji przed mCRPC, zatem nawet proste zestawienie wartości liczbowych nie jest możliwe. Uwzględnienie faktu, że w badaniu PROfound zastosowano szersze kryteria odnośnie ECOG oraz konieczności wykluczenia z analizy pacjentów, u których doszło do progresji na octanie abirateronu na jakimkolwiek etapie choroby (zgodnie z kryteriami dla NIR+AAP), którzy to stanowili 52% populacji w badaniu PROfound, oznacza w praktyce, że w badaniu dla olaparybu w monoterapii chorzy spełniający kryteria dla NIR+AAP to pojedyncze przypadki. Dodatkowo w badaniu PROfound w grupie kontrolnej stosowano leczenie hormonalne nowej generacji (w zależności od wyboru lekarza: enzalutamid lub octan abirateronu), a jednocześnie kryterium włączenia była progresja na enzalutamidzie i/lub octanie abirateronu. W warunkach polskich takie leczenie (ponowne zastosowanie leków hormonalnych nowej generacji) nie jest wskazane ani refundowane (kryteria wykluczające zarówno w programie lekowym dla enzalutamidu, jak również w zapisach katalogu chemioterapii w przypadku octanu abirateronu). Należy więc uznać wybór komparatora w badaniu PROfound za nieoptymalny, i że właściwym komparatorem powinna być chemioterapia.”;
- „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.”;
- „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). W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystywano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Do analizy bezpieczeństwa brano wynik dla najdłuższego okresu obserwacji dla leczenia przypisanego w procesie randomizacji (bez okresu leczenia następującego po cross-over).”;

- „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.”;
- „W większości badań, chorzy po zakończeniu terapii w związku z wystąpieniem progresji na leczenie, otrzymywali kolejną linię leczenia, którą w niektórych badaniach mogła stanowić interwencja podlegająca ocenie w danym badaniu (crossover). Ponieważ w badaniu MAGNITUDE – prezentującym wyniki dla produktu Akeega, podlegającemu ocenie w niniejszym raporcie, wykonano również analizę przeżycia w uwzględnieniu dopasowania kolejną linię leczenia, w tym na crossover, podjęto próbę zestawienia i analizy OS z uwzględnieniem takiego dopasowania również dla komparatorów. Nie odnaleziono jednak wyników analizy OS uwzględniającej dopasowanie na crossover lub kolejną linię leczenia dla badań oceniających enzalutamid. Jedynie wyniki takiej analizy odnaleziono dla badania COU-AA-302. Przeprowadzenie analizy OS z uwzględnieniem dopasowania na crossover nie było więc możliwe.”;
- „W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej zastosowanie NIR+AAP wydłużało przeżycie całkowite w porównaniu do ENZ, ale różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego, choć wynik był zbliżony liczbowo do odnotowanego w porównaniu bezpośrednim NIR+AAP vs AAP+PBO. Należy przy tym uwzględnić, że w przypadku badania MAGNITUDE okres obserwacji był około 1,5-2 razy krótszy w porównaniu do pozostałych badań (35,9 mies. w MAGNITUDE vs 69 mies. w PREVAIL oraz 49,2 mies. w COU-AA-302), podobnie odnotowana liczba zdarzeń (zgonów) była znacznie niższa. Ponadto w badaniach PREVAIL oraz COU-AA-302 uczestniczyła populacja ogólna, nie wyróżniono wyników w gorzej rokującej podgrupie z mutacjami BRCA1/2, która stanowi populację docelową obecną w badaniu MAGNITUDE.”;
- „Stwierdzono rozbieżności w definicjach niektórych punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego – rozbieżności dotyczyły oceny progresji choroby oraz jakości życia.”;
- „Czas do radiograficznej progresji choroby (rPFS) – główny punkt końcowy badania MAGNITUDE, definiowano podobnie w większości badań w porównaniu pośrednim, jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji radiologicznej. W badaniu PREVAIL w ocenie progresji radiograficznej uwzględniano różne definicje – wybrano tę, która odpowiadała definicji progresji uwzględnionej w niniejszej analizie. Natomiast wyjątkiem było badanie Khalaf 2019, w którym ocenę progresji choroby definiowano w inny, szerszy sposób: ocena obejmowała również progresję PSA, która zwykle występuje wcześniej i często nie skutkuje zakończeniem terapii, o ile chory odnosi korzyść kliniczną. Definicja różniła się więc od tej podawanej w pozostałych badaniach, niemniej jednak w analizie wrażliwości zdecydowano się uwzględnić wyniki tego badania, ponieważ jest to jedyne badanie porównujące bezpośrednio AAP vs ENZ w zakresie twardych klinicznych punktów końcowych.”;
- „W porównaniu pośrednim w przypadku centralnej oceny przeżycia bez radiograficznej progresji choroby w badaniach PREVAIL i COU-AA-302 ocena centralna była zakończona wcześniej, na etapie zaplanowanych pierwszych analiz interim (jednorazowy odczyt w okresie obserwacji), co spowodowało, że w badaniach tych była mała liczba zdarzeń (zwłaszcza w grupach kontrolnych) i dane były niedojrzałe (mediany PFS nie zostały osiągnięte), w przeciwieństwie do badania MAGNITUDE, gdzie ocena była wykonywana w dłuższym okresie obserwacji, co skutkowało większą liczbą zdarzeń. Dodatkowo wynik porównania pośredniego mocno zależał od wzajemnej relacji wyników AAP i ENZ vs grupy kontrolne odnotowanych w badaniach bezpośrednich, na co wskazuje wpływ uwzględnienia w analizie wrażliwości badania Khalaf 2019, gdzie odnotowano zbliżoną skuteczność obu interwencji.”;
- „Porównanie pośrednie w ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach ogólnych włączonych badań. Ze strony badania MAGNITUDE uwzględniono całą kohortę HRR+ – pacjentów z oraz bez mutacji BRCA (dane wyłącznie dla podgrupy pacjentów z mutacją BRCA nie były dostępne). W pozostałych badaniach populacje ogólne badań stanowili pacjenci o nieznanym statusie mutacji BRCA. Oznacza to, że porównanie przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa, jednak dzięki temu uwzględniono wyniki dla większej liczebnej populacji. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że w analizie bezpieczeństwa ocenianej interwencji, status mutacji BRCA nie powinien mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki.”;
- „W porównaniu pośrednim dla analizy bezpieczeństwa zaplanowano porównanie m.in. dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wymienianych w badaniach dla ocenianej interwencji

oraz zdarzeń niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Akeega 2023). Jednak z uwagi na brak dostępnych danych nie było możliwe przeprowadzenie porównania dla części AESI. Z powodu braku odpowiednich danych dostępnych ze strony ocenianej interwencji (brak danych w jedynym uwzględnionym badaniu, w którym oceniano NIR+AAP – MAGNITUDE) nie przeprowadzono porównania w zakresie częstości występowania: zatorowości płucnej, zakażeń, PRES oraz hipoglikemii. Z powodu braku odpowiednich danych w badaniach dla komparatorów nie porównano częstości występowania: poważnych zdarzeń niepożądanych kardiologicznych (arytmie, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca), hepatotoksyczności i zaburzeń czynności wątroby, hematologicznych zdarzeń niepożądanych (małopłytkowość, neutropenia), retencji płynów, MDS/AML i osteoporozy.”.

**Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:**

- W związku z uwzględnieniem w przeprowadzonej przez Wnioskodawcę NMA wyłącznie względnych różnic, nie ma możliwości jednoznacznego określenia różnic bezwzględnych w ocenianych terapiach. Uniemożliwia to ustalenie, czy obserwowany efekt leczenia jest efektem większym niż minimalna zmiana istotna klinicznie.
- Nie przedstawiono wartości parametrów  $I^2$  determinujących wykorzystanie modelu efektów stałych i losowych. Wyniki NMA Wnioskodawcy przedstawiono z wykorzystaniem obydwu powyższych metod.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane w wyniku porównania bezpośredniego dla NIR+AAP vs PBO+AAP (badania MAGNITUDE) dla podgrupy z mutacją BRCA oraz wybrane wyniki dotyczące skuteczności z przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania NIR+AAP vs ENZ.

W AWA odstąpiono od przedstawienia wyników uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo NIR + AAP oraz olaparybu, przychylając się do analizy Wnioskodawcy należy stwierdzić, iż populacje włączone do badań dla ww. leków różniły się istotnie pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego: W kohorcie A badania PROfound zdecydowana większość pacjentów otrzymywała olaparyb jako leczenie  $\geq 2$  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. 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). Formalnie Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania NIR + AAP vs OLA w ramach uzupełnień analizy względem wymagań minimalnych.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

##### Przeżycie całkowite

W badaniu MAGNITUDE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, definiowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji pacjentów z mutacją BRCA.

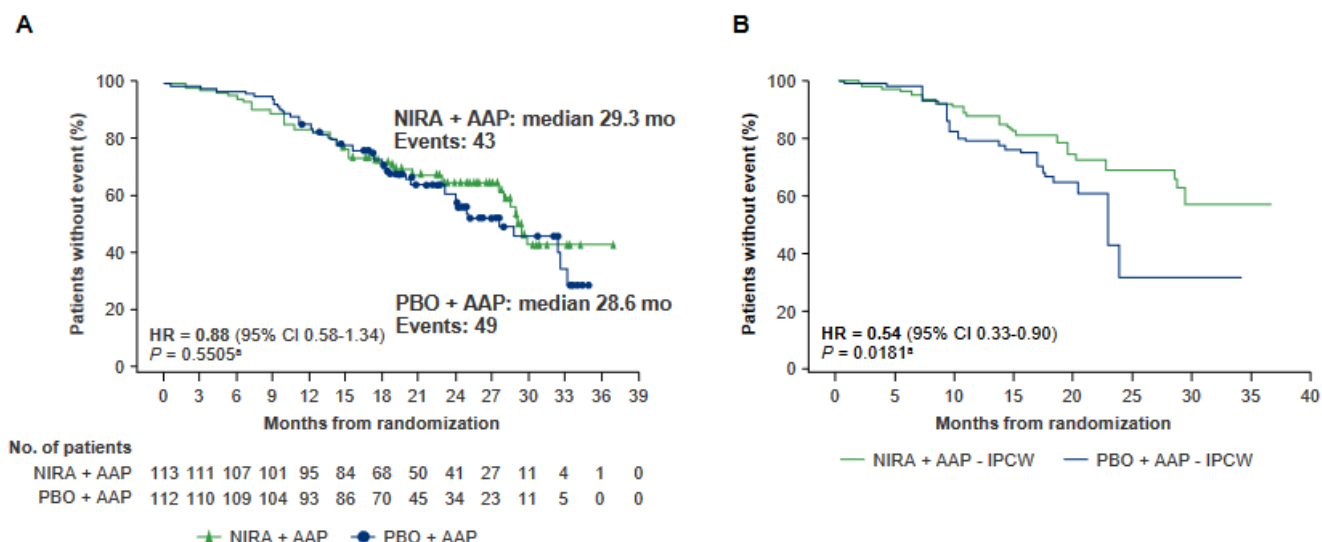
Wnioskodawca zaznacza, iż dla analizy metodą ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństw (ang. Inverse-Probability-of-Censoring Weighting, IPCW), która zgodnie z protokołem badania mogła zostać przeprowadzona w przypadku przejścia dużej liczby pacjentów w grupie placebo na lek należący do tej samej klasy co niraparyb, w celu oszacowania rzeczywistego wpływu leczenia na OS. Wyniki analizy IPCW dla drugiej analizy interim wskazują na przewagę NIR+AAP względem PBO+AAP. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunkach poniżej.

Tabela 12. Czas przeżycia całkowitego - badania MAGNITUDE

Populacja, źródło danych	NIR+AAP		PBO+AAP		HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	Mediana (95% CI) [mies.]	Liczba zdarzeń	
<b>IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (Chi 2023 i CSR)</b>					
BRCA1/2	NO ██████████	27	NO ██████████	29	0,96 (0,57; 1,63), p = 0,8819
<b>IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a i CSR)</b>					
BRCA1/2	29,3 ██████████	43	28,6 ██████████	49	0,88 (0,58; 1,34), p = 0,5505
Analiza metodą IPCW					0,54 (0,33; 0,90), p = 0,0181 <sup>#</sup>
Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	-		-		0,68 (0,45; 1,05), p = 0,0793
<b>FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (Chi 2023b, Chi 2023c i CSR)</b>					
BRCA1/2	30,4 ██████████	██████████	28,6 ██████████	██████████	0,788 (0,554; 1,120), p = 0,1828
Analiza metodą IPCW					██████████
Analiza wieloczynnikowa*	-		-		0,663 (0,464; 0,947), p = 0,0237

<sup>^</sup>dane z CSR; <sup>#</sup>Nominalna wartość p – na podstawie Chi 2023a; \*oceniano jednoczynnikowym modelem Coxa;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza interim; IA2 – druga analiza interim; IPCW – Inverse Probability Censoring Weighting.



Rysunek 3. Krzywe KM dla punktu końcowego OS dla drugiej analizy interim. A - populacja BRCA1/2, B – populacja BRCA1/2 analiza metodą IPCW [Chi 2023a]

### Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)

Czas do radiograficznej progresji choroby, zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej (progresja zmian w tkankach miękkich oceniona w TK lub MR lub progresja zmian kostnych oceniona w badaniu scyntygraficznym; ocena przez niezależną zaślepioną komisję, BIRC) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze, stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania MAGNITUDE.

W badaniu MAGNITUDE w grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP, wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby [HR (95% CI): 0,53 (0,36; 0,79), p = 0,0014] – wynik dla pierwszej analizy interim, ocena centralna. Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 13. Czas przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby - badania MAGNITUDE

Analiza		NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>IA1, odcięcie danych: 08.10.2021 (Chi 2023)†</b>				
BRCA1/2	Ocena centralna	16,6	10,9	0,53 (0,36; 0,79), p = 0,0014
	Ocena badacza	19,3	12,4	0,50 (0,33; 0,75), p = 0,0006
<b>IA2, odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a)‡</b>				
BRCA1/2	Ocena centralna	19,5	10,9	0,55 (0,39; 0,78), p = 0,0007
	Ocena badacza	29,3	13,8	0,46 (0,32; 0,67), p < 0,0001
	Analiza wieloczynnikowa, eksploracyjna*	bd.	bd.	0,50 (0,35; 0,71), p < 0,0001
<b>FA, odcięcie danych: 11.11.2022 (CSR)^</b>				
BRCA1/2	Ocena badacza			

^dane z CSR;

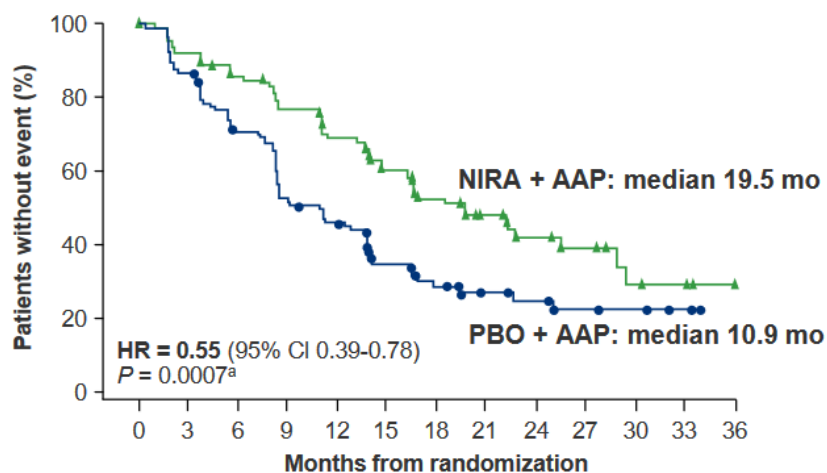
\*oceniano jednoczynnikowym modelem Coxa;

†analiza końcowa dla rPFS, w momencie IA1 dla OS;

‡analiza uaktualniona dla rPFS w momencie IA2 dla OS;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza interim; IA2 – druga analiza interim.

Radiograficzne przeżycie wolne od progresji określone na podstawie ślepej, niezależnej, centralnej oceny radiologicznej (BICR) w oparciu o kryteria Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) 1.1 (zmiany miękkie i tkankowe) i Prostate Cancer Working Group-3 (PCWG-3) (zmiany kostne) [ChPL Akeega].



## No. of patients

NIRA + AAP	113	103	91	80	69	55	40	26	19	12	6	2	0
PBO + AAP	112	97	77	56	48	33	20	15	12	6	4	2	0

▲ NIRA + AAP ● PBO + AAP

Rysunek 4. Krzywe KM dla punktu końcowego rPFS dla drugiej analizy interim, ocena centralna - populacja BRCA1/2 [Chi 2023a]

## Pozostałe punkty końcowe

W związku z hierarchicznym testowaniem drugorzędowych punktów końcowych w badaniu MAGNITUDE [nie osiągnięto przyjętej granicy istotności statystycznej ( $P=0,0001$ )], należy wskazać, iż różnice dla punktów końcowych: czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), czas do progresji PSA (TPSA) osiągnęły wyłącznie nominalnie istotność statystyczną.

W badaniu MAGNITUDE w grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP, odnotowano niższe ryzyko wystąpienia czasu do progresji objawów; czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (z wyjątkiem pierwszej analizy interim) i czasu do progresji PSA. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Pozostałe punkty końcowe: TSP, TCC, TPSA i [ ] - badania MAGNITUDE

Punkt końcowy	Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
Czas do progresji objawów (TSP)*	IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (Chi 2023)			
	BRCA1/2	NO [ ]	19,8 [ ]	0,68 (0,42; 1,11), p = 0,1224
	IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a)			
	BRCA1/2	NO [ ]	23,6 [ ]	0,54 (0,35; 0,85), p = 0,0071 <sup>#</sup>
	FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (Chi 2023b, Chi 2023c i CSR)			
BRCA1/2	[ ]	[ ]	0,562 (0,371; 0,849), p = 0,0056	
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC)*	IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (Chi 2023)			
	BRCA1/2	NO [ ]	26,0 [ ]	0,58 (0,33; 1,01), p = 0,05
	IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a)			
	BRCA1/2	NO [ ]	27,3 [ ]	0,56 (0,35; 0,90), p = 0,0152 <sup>#</sup>
	FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (Chi 2023b, Chi 2023c i CSR)			
BRCA1/2	[ ]	[ ]	0,598 (0,387; 0,924), p = 0,0192	
Czas do progresji PSA (TPSA)	IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (Chi 2023)			
	BRCA1/2	NO	9,2	0,46 (0,30; 0,69), p < 0,001
	IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a i CSR)			
	BRCA1/2	18,4	9,2	0,48 (0,33; 0,70), p < 0,0001 <sup>#</sup>
	FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (CSR)			
BRCA1/2	[ ]	[ ]	[ ]	

Punkt końcowy	Analiza	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*Drugorzędowy punkt końcowy badania

^dane z CSR;

#Nominalna wartość p – na podstawie Chi 2023a

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza interim; IA2 – druga analiza interim.

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono w populacji pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stwierdzono chorobę mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1. W badaniu MAGNITUDE odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Pozostałe punkty końcowe: ORR - badania MAGNITUDE

Oceniany parametr	NIR+AAP, n/N (%)	PBO+AAP, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>IA1, Odcięcie danych: 08.10.2021 (Chi 2023)</b>				
ORR	29/56 (51,8%)	15/48 (31,3%)	1,66 (1,02; 2,70) p = 0,0433 p = 0,035^	0,21 (0,02; 0,39) NNT = 5 (3; 50) p = 0,0298
CR	10/56 (17,9%)	7/48 (14,6%)	1,22 (0,51; 2,97) p = 0,6540	0,03 (-0,11; 0,17) p = 0,6503
PR	19/56 (33,9%)	8/48 (16,7%)	2,04 (0,98; 4,23) p = 0,0565	0,17 (0,01; 0,34) p = 0,0377
<b>IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a i CSR)</b>				
ORR	28/56 (50,0%)	15/48 (31,3%)	1,60 (0,98; 2,62) p = 0,0626	0,19 (0,00; 0,37) p = 0,0474
<b>FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (CSR)</b>				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*obliczono na podstawie dostępnych danych;

^dane z CSR.

W badaniu MAGNITUDE nie odnotowano różnic w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia między analizowanymi grupami. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Tabela 20. Pozostałe punkty końcowe: Czas do pogorszenia wg FACT-P, Czas do progresji bólu wg BPI-SF - badania MAGNITUDE

Oceniany parametr	NIR+AAP	PBO+AAP	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI) [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>IA2, Odcięcie danych: 17.06.2022 (Chi 2023a, CSR)</b>			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], BRCA1/2	NO [redacted]	22,1 [redacted]	0,70 (0,44; 1,12), p = 0,1338
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], BRCA1/2	[redacted]	[redacted]	0,67 (0,40; 1,12), p = 0,1275
Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P (Total Score), BRCA1/2	5,5 (2,9, 7,5)	6,1 (3,8, 11,1)	1,07 (0,76; 1,50), p = 0,7144
<b>FA, Odcięcie danych: 15.05.2023 (Chi 2023b)</b>			
Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu [BPI-SF, pyt. 3], BRCA1/2	[redacted]	[redacted]	0,81 (0,52; 1,25), [redacted]
Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta [BPI-SF, pyt. 9], BRCA1/2	[redacted]	[redacted]	0,77 (0,48; 1,23), [redacted]

^dane z CSR;

FA – analiza końcowa; IA1 – pierwsza analiza interim; IA2 – druga analiza interim.

Czas do progresji bólu – kwestionariusz BPI-SF:

Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu – czas od randomizacji do progresji bólu (średni wzrost nasilenia bólu o  $\geq 2$  punkty od poziomu początkowego wg kwestionariusza BPI-SF na podstawie pytania 3 (czyli największa intensywność bólu) – utrzymujące się w 2 kolejnych ocenach wykonanych w odstępie  $\geq 3$  tygodni.

Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (ang. time to pain interference progression) – wzrost o  $\frac{1}{2}$  wartości odchylenia standardowego wyjściowego wyniku oceny wpływu bólu na podstawie pytania 9 kwestionariusza BPI-SF, który nie ustępuje.

Czas do ogólnego pogorszenia jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – na pogorszenie wskazuje zmniejszanie się wyniku, jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P (FACT-P Total Scale) o 10 oraz zmianę o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P (FACT-P Pain Scale).

### **Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ – NMA Wnioskodawcy)**

NIR + AAP porównano z enzalutamidem (ENZ) za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, do której włączono 7 badań, oceniających następujące porównania:

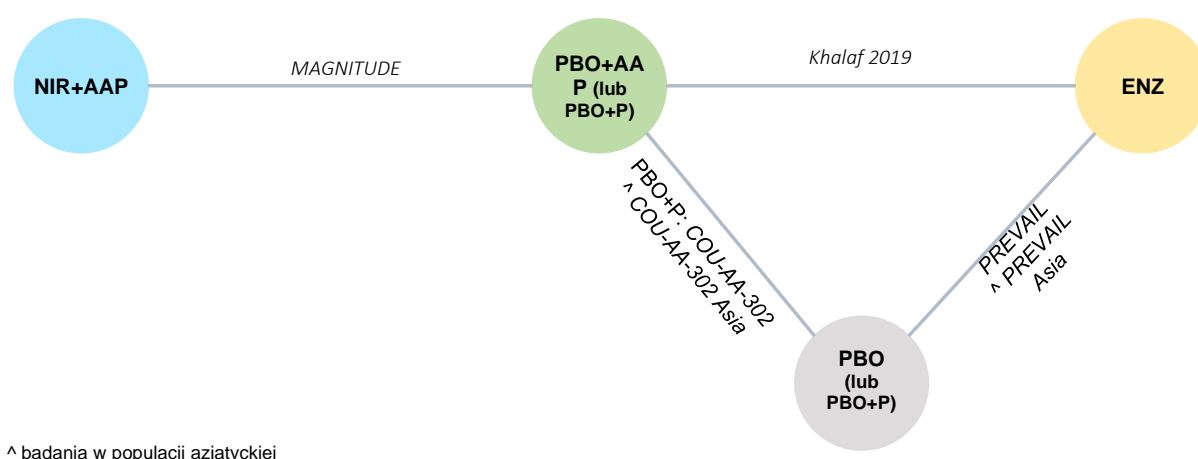
- NIR+AAP vs PBO+AAP (badanie MAGNITUDE);
- PBO+AAP vs PBO+P (badania COU-AA-302 i COU-AA-302 Asia);
- ENZ vs PBO (próby PREVAIL i PREVAIL Asia);
- ENZ vs AAP (badania HEAT i Khalaf 2019).

Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO, natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP.

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS, ang. Overall survival);
- Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS) w ocenie lokalnej;
- Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS) w ocenie centralnej;
- Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC);
- Czas do progresji PSA (TPSA);
- Odpowiedź na leczenie (ORR);
- Ocena jakości życia pacjentów z mCRPC wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariuszy BPI-SF i FACT-P – ocena czasu do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3), ocena czasu do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9), ocena czasu do pogorszenia (TTD, z ang. time to deterioration) całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, Total Score.

Na rysunku poniżej przedstawiono sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla oceny lokalnej przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS).



**Rysunek 5. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim Wnioskodawcy dla punktu końcowego lokalna ocena rPFS**



W obliczeniach porównania pośredniego dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane na poziomie badania (a nie poszczególnych ramion) – tzn. efekty względne obliczone w poszczególnych badaniach dla określonej pary interwencji. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykorzystywano dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (posterior) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępów pomiędzy 2,5% a 97,5% kwantylem (w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. credible interval – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności).

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ocena odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [ORR], bezpieczeństwo) wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład posterior (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady a posteriori szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 450 000 powtórzeń (z czego pierwsze 200 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach 1 000 000 próbkowań).

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (fixed) oraz przy założeniu efektów losowych (random), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. deviance information criterion), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu random, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych.

Ostatecznie, przeprowadzono porównanie pośrednie w następujących wariantach:

- Wariant podstawowy – bez badań prowadzonych w populacji azjatyckiej,
- Analiza wrażliwości – uwzględniająca dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej (PREVAIL Asia i COU-AA-302 Asia). Analiza wrażliwości została wykonana, ponieważ główne próby im odpowiadające (PREVAIL i COU-AA-302) zawierały jedynie niewielki odsetek populacji azjatyckiej (odpowiednio 9,7% i 1,2%).

Podsumowanie wyników porównania pośredniego dla NIR+AAP vs ENZ przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Wyniki metaanalizy Wnioskodawcy - NIR+AAP vs ENZ**

Analiza	NIR+AAP vs ENZ (95% CrI)
<b>Przeżycie całkowite (OS) – HR</b>	
Wariant podstawowy	0,77 (0,52; 1,14)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,78 (0,53; 1,16)
<b>Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena lokalna – HR</b>	
Wariant podstawowy	0,77 (0,51; 1,17)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,54 (0,09; 3,26)
<b>Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (rPFS), ocena centralna – HR</b>	
Wariant podstawowy	1,24 (0,79; 1,96)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS	0,71 (0,05; 9,41)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,02 (0,05; 17,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca szerszą definicję PFS i badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,69 (0,08; 5,61)
<b>Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC) – HR</b>	
Wariant podstawowy	1,04 (0,64; 1,70)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,05 (0,64; 1,70)

Analiza	NIR+AAP vs ENZ (95% CrI)
<b>Czas do progresji PSA (TPSA) – HR</b>	
Wariant podstawowy	0,68 (0,04; 12,03)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,64 (0,09; 4,60)
<b>Odpowiedź na leczenie (ORR) – OR</b>	
Wariant podstawowy	0,19 (0,06; 0,59)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	0,22 (0,07; 0,67)
<b>Czas do pogorszenia najwyższego nasilenia bólu (BPI-SF, pyt. 3) – HR</b>	
Wariant podstawowy	1,23 (0,73; 2,06)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,20 (0,72; 2,02)
<b>Czas do wpływu progresji bólu na poszczególne obszary życia pacjenta (BPI-SF, pyt. 9) – HR</b>	
Wariant podstawowy	1,08 (0,64; 1,83)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,05 (0,62; 1,78)
<b>Czas do pogorszenia (TTD) wg FACT-P, Total Score – HR</b>	
Wariant podstawowy	1,34 (0,89; 2,01)
Analiza wrażliwości – uwzględniająca badania prowadzone w populacji azjatyckiej	1,33 (0,89; 2,00)

Legenda:

NIR+AAP istotnie lepszy	NIR+AAP liczbowo lepszy	NIR+AAP liczbowo gorszy	NIR+AAP istotnie gorszy
-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Ocena bezpieczeństwa NIR+AAP vs PBO+AAP w populacji z HRR+ – badanie MAGNITUDE

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji chorych poddanych leczeniu (mITT). Wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Mediana czasu obserwacji w momencie pierwszej analizy *interim* wynosiła 18,6 miesięcy, dla drugiej analizy *interim* – 26,8 miesięcy, a dla końcowej – 35,9 miesięcy.

Liczebność grup w analizie bezpieczeństwa wyniosła: dla grupy interwencji, NIR+AAP: N = 212, oraz dla grupy kontrolnej, PBO+AAP: N = 211.

Wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano w całej populacji HRR+ dla najdłuższego okresu obserwacji, czyli z analizy końcowej wyniki dla ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych oraz wyniki dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) bez względu na nasilenie oraz o nasileniu  $\geq 3$  stopnia – doniesienie Chi 2023b (prezentacja); z drugiej analizy *interim* wyniki dla poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych – publikacja Chi 2023a.

##### **Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych**

W grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06), p = 0,0229, NNH = 36, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96), p = 0,0007, NNH = 7. Znamienne statystycznie częściej w grupie NIR+AAP raportowano zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) związane z leczeniem, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56), p < 0,0001, NNH = 5.

TEAEs w grupie interwencji istotnie częściej prowadziły do redukcji dawki leku: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10), p < 0,0001, NNH = 7, czasowego wstrzymania leczenia, RR = 1,81 (95% CI: 1,41; 2,32), p < 0,0001, NNH = 5, lub trwałego zakończenia leczenia: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95), p = 0,0006, NNH = 9. Najczęstszymi AEs skutkującymi czasowym przerwaniem leczenia lub redukcją dawki NIR/PBO była niedokrwistość oraz inne schorzenia hematologiczne (małopłytkowość i neutropenia).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w trakcie leczenia, w tym zgonów z powodu TEAEs związanych z leczeniem, natomiast zgony spowodowane TEAEs ogólnie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51), p = 0,0336, NNH = 18.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Częstość zdarzeń niepożądanych; ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, NIR+AAP vs PBO+AAP, badanie MAGNITUDE [Chi 2023b]**

Badanie	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs ogółem	212/212 (100,0%)	205/211 (97,2%)	1,03 (1,00; 1,06) p = 0,0229	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 36 (20; 231) p = 0,0207
TEAEs związane z leczeniem <sup>^</sup>	165/212 (77,8%)	121/211 (57,3%)	1,36 (1,18; 1,56) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,29) NNH = 5 (4; 9) p < 0,0001
TEAEs 3-4 stopnia	157/212 (74,1%)	108/211 (51,2%)	1,45 (1,24; 1,69) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
SAEs	100/212 (47,2%)	65/211 (30,8%)	1,53 (1,20; 1,96) p = 0,0007	0,16 (0,07; 0,26) NNH = 7 (4; 14) p = 0,0005
AESI	179/212 (84,4%)	136/211 (64,5%)	1,31 (1,17; 1,47) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do zakończenia	39/212 (18,4%)	17/211 (8,1%)	2,28 (1,33; 3,91) p = 0,0026	0,10 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 26) p = 0,0015
Zgony w trakcie leczenia <sup>^</sup>	29/212 (13,7%)	23/211 (10,9%)	1,25 (0,75; 2,10) p = 0,3856	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3836
Zgony z powodu TEAEs	22/212 (10,4%)	10/211 (4,7%)	2,19 (1,06; 4,51) p = 0,0336	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 18 (10; 159) p = 0,0273
– związane z leczeniem	1/212 (0,5%)	1/211 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,81) p = 0,9973	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9973
– związane z COVID-19	10/212 (4,7%)	2/211 (0,9%)	4,98 (1,10; 22,44) p = 0,0368	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 159) p = 0,0186
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania NIR/PBO	109/212 (51,4%)	60/211 (28,4%)	1,81 (1,41; 2,32) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
AEs prowadzące do redukcji dawki NIR/PBO	43/212 (20,3%)	8/211 (3,8%)	5,35 (2,58; 11,10) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,22) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
AEs prowadzące do zakończenia NIR/PBO	39/212 (18,4%)	14/211 (6,6%)	2,77 (1,55; 4,95) p = 0,0006	0,12 (0,06; 0,18) NNH = 9 (6; 18) p = 0,0002

\*obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>dane z IA2 z publikacji Chi 2023a; zgony w trakcie leczenia (on study treatment) definiowano jako zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Skróty: AAP – octan abirateronu + prednizon; AEs – zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events); AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. Adverse Events Special Interest); NIR – niraparyb; PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (z ang. Risk Difference); RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events); TEAEs – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

### Poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych

Do najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP należały: niedokrwistość (50,0% vs 22,7%), nadciśnienie (33,0% vs 22,3%) i zaparcia (33,0% vs 15,6%). Niedokrwistość występowała istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RR = 2,20 (95% CI: 1,66; 2,92), p < 0,0001, NNH = 4. 27,4% pacjentów w grupie interwencji oraz 5,2% pacjentów w grupie kontrolnej wymagało transfuzji krwi. Podobnie, inne hematologiczne zdarzenia niepożądane, małopłytkowość oraz neutropenia raportowano znamienne częściej w grupie NIR+AAP. Istotnie częściej w grupie NIR+AAP występowały także m.in. nadciśnienie, zmęczenie, wymioty, zawroty głowy i spadek masy ciała. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania hipokaliemii, hiperglikemii, bólu kości i bólu stawów pomiędzy grupami. W grupie leczonej NIR+AAP odnotowano istotnie

mniejsze ryzyko upadku w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98), p = 0,0427, NNT = 17.

Do najczęstszych AEs 3/4 stopnia należały niedokrwistość (NIR+AAP vs PBO+AAP, 30,2% vs 8,5%) oraz nadciśnienie (NIR+AAP vs PBO+AAP, 15,6% vs 12,3%). W większości zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia nasilenia występowały z podobną częstością pacjentów obu grupach. Jedynie hematologiczne AEs raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, niedokrwistość: RR = 3,54 (95% CI: 2,17; 5,76), p < 0,00010, NNH = 5, małopłytkowość: RR = 3,18 (95% CI: 1,19; 8,54), p = 0,0213, NNH = 20, neutropenia: RR = 2,79 (95% CI: 1,02; 7,60), p = 0,0452, NNH = 24. Odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka występowania podwyższonej aktywności ALT w grupie interwencji (NIR+AAP) w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,80), p = 0,0347, NNT = 22.

W analizie końcowej podano, że zatorowość płucna wystąpiła u 4,7% chorych z grupy NIR+AAP i 1,4% z grupy PBO+AAP i nie różniła się znamienne między grupami, RR = 3,32 (95% CI: 0,93; 11,89), p = 0,0655, RD = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,07), p = 0,0483. W grupie NIR+AAP nie stwierdzono żadnych przypadków zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki szpikowej, natomiast w grupie PBO+AAP zdarzenia te wystąpiły u jednego chorego. Częstość transfuzji była istotnie statystycznie większa w grupie NIR+AAP, wyniosła 27,3% w porównaniu do 5,2% w grupie PBO+AAP, RR = 5,25 (95% CI: 2,84; 9,71), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7), RD = 0,22 (95% CI: 0,15; 0,29), p < 0,0001.

Szczegóły dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu MAGNITUDE z częstością > 10% w grupie interwencji (NIR+AAP) zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych z częstością >10%, NIR+AAP vs PBO+AAP, badanie MAGNITUDE [Chi 2023a]**

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>TEAEs bez względu na stopień nasilenia</b>				
<b>Niedokrwistość</b>	106/212 (50,0%)	48/211 (22,7%)	<b>2,20 (1,66; 2,92)</b> p < 0,0001	<b>0,27 (0,18; 0,36)</b> NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
<b>Nadciśnienie</b>	70/212 (33,0%)	47/211 (22,3%)	<b>1,48 (1,08; 2,03)</b> p = 0,0148	<b>0,11 (0,02; 0,19)</b> NNH = 10 (6; 44) p = 0,0128
<b>Zaparcia</b>	70/212 (33,0%)	33/211 (15,6%)	<b>2,11 (1,46; 3,05)</b> p < 0,0001	<b>0,17 (0,09; 0,25)</b> NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
<b>Zmęczenie</b>	63/212 (29,7%)	40/211 (19,0%)	<b>1,57 (1,11; 2,22)</b> p = 0,0112	<b>0,11 (0,03; 0,19)</b> NNH = 10 (6; 38) p = 0,0093
<b>Nudności</b>	52/212 (24,5%)	31/211 (14,7%)	<b>1,67 (1,12; 2,50)</b> p = 0,0124	<b>0,10 (0,02; 0,17)</b> NNH = 11 (6; 43) p = 0,0102
<b>Małopłytkowość</b>	49/212 (23,1%)	20/211 (9,5%)	<b>2,44 (1,50; 3,96)</b> p = 0,0003	<b>0,14 (0,07; 0,21)</b> NNH = 8 (5; 15) p = 0,0001
<b>Duszność</b>	38/212 (17,9%)	14/211 (6,6%)	<b>2,70 (1,51; 4,84)</b> p = 0,0008	<b>0,11 (0,05; 0,17)</b> NNH = 9 (6; 20) p = 0,0003
<b>Bóle pleców</b>	36/212 (17,0%)	47/211 (22,3%)	0,76 (0,52; 1,13) p = 0,1727	-0,05 (-0,13; 0,02) p = 0,1696
<b>Astenia</b>	35/212 (16,5%)	21/211 (10,0%)	1,66 (1,00; 2,75) p = 0,0501	<b>0,07 (0,00; 0,13)</b> p = 0,0455
<b>Spadek apetytu</b>	33/212 (15,6%)	15/211 (7,1%)	<b>2,19 (1,23; 3,91)</b> p = 0,0081	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b> NNH = 12 (7; 41) p = 0,0056
<b>Bóle stawów</b>	32/212 (15,1%)	23/211 (10,9%)	1,38 (0,84; 2,28) p = 0,2026	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,1987
<b>Neutropenia</b>	32/212 (15,1%)	15/211 (7,1%)	<b>2,12 (1,19; 3,80)</b> p = 0,0114	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b> NNH = 13 (8; 49) p = 0,0084

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wymioty	31/212 (14,6%)	16/212 (7,6%)	<b>1,93 (1,09; 3,42)</b> p = 0,0246	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b> NNH = 15 (8; 92) p = 0,0204
Hipokaliemia	29/212 (13,7%)	21/212 (10,0%)	1,37 (0,81; 2,33) p = 0,2380	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2343
Zawroty głowy (dizziness)	27/212 (12,7%)	13/211 (6,2%)	<b>2,07 (1,10; 3,90)</b> p = 0,0247	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> NNH = 16 (9; 97) p = 0,0200
Hiperglikemia	25/212 (11,8%)	18/211 (8,5%)	1,38 (0,78; 2,46) p = 0,2698	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2662
Bezsenność	24/212 (11,3%)	8/211 (3,8%)	<b>2,99 (1,37; 6,49)</b> p = 0,0058	<b>0,08 (0,03; 0,13)</b> NNH = 14 (8; 40) p = 0,0031
Ból kości	23/212 (10,8%)	24/211 (11,4%)	0,95 (0,56; 1,64) p = 0,8635	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,8635
Podwyższona aktywność ALP we krwi	23/212 (10,8%)	16/211(7,6%)	1,43 (0,78; 2,63) p = 0,2490	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2447
Leukopenia	23/212 (10,8%)	5/211 (2,4%)	<b>4,58 (1,77; 11,82)</b> p = 0,0017	<b>0,08 (0,04; 0,13)</b> NNH = 12 (8; 27) p = 0,0004
Zakażenie układu moczowego	22/212 (10,4%)	18/211 (8,5%)	1,22 (0,67; 2,20) p = 0,5173	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5161
Spadek masy ciała	22/212 (10,4%)	7/211 (3,3%)	<b>3,13 (1,37; 7,17)</b> p = 0,0070	<b>0,07 (0,02; 0,12)</b> NNH = 15 (9; 44) p = 0,0037
Limfopenia	22/212 (10,4%)	4/211 (1,9%)	<b>5,47 (1,92; 15,61)</b> p = 0,0015	<b>0,08 (0,04; 0,13)</b> NNH = 12 (8; 26) p = 0,0002
Upadek	16/212 (7,5%)	29/211 (13,7%)	<b>0,55 (0,31; 0,98)</b> p = 0,0427	<b>-0,06 (-0,12; 0,00)</b> NNT = 17 (9; 289) p = 0,0379
Podwyższona aktywność ALT	11/212 (5,2%)	22/211 (10,4%)	0,50 (0,25; 1,00) p = 0,0501	<b>-0,05 (-0,10; 0,00)</b> p = 0,0437
<b>AEs o nasileniu 3-4 stopnia</b>				
Niedokrwistość	64/212 (30,2%)	18/211 (8,5%)	<b>3,54 (2,17; 5,76)</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,14; 0,29)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Nadciśnienie	33/212 (15,6%)	26/211 (12,3%)	1,26 (0,78; 2,04) p = 0,3373	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3350
Zaparcia	1/212 (0,5%)	0/211 (0,0%)	2,99 (0,12; 72,88) p = 0,5022	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4767
Zmęczenie	8/212 (3,8%)	11/211 (5,2%)	0,72 (0,30; 1,76) p = 0,4769	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,4746
Nudności	1/212 (0,5%)	1/211 (0,5%)	1,00 (0,06; 15,81) p = 0,9973	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9973
Małopłytkowość	16/212 (7,5%)	5/211 (2,4%)	<b>3,18 (1,19; 8,54)</b> p = 0,0213	<b>0,05 (0,01; 0,09)</b> NNH = 20 (11; 94) p = 0,0134
Duszność	5/212 (2,4%)	4/211 (1,9%)	1,24 (0,34; 4,57) p = 0,7421	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7415
Bóle pleców	6/212 (2,8%)	2/211 (0,9%)	2,99 (0,61; 14,63) p = 0,1772	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1538
Astenia	3/212 (1,4%)	1/211 (0,5%)	2,99 (0,31; 28,47) p = 0,3418	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3162

AEs	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Spadek apetytu	2/212 (0,9%)	1/211 (0,5%)	1,99 (0,18; 21,79) p = 0,5728	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5646
Bóle stawów	1/212 (0,5%)	2/211 (0,9%)	0,50 (0,05; 5,45) p = 0,5676	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5597
Neutropenia	14/212 (6,6%)	5/211 (2,4%)	<b>2,79 (1,02; 7,60)</b> p = <b>0,0452</b>	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> NNH = <b>24 (13; 322)</b> p = <b>0,0344</b>
Wymioty	2/212 (0,9%)	2/211 (0,9%)	1,00 (0,14; 7,00) p = 0,9962	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9962
Hipokaliemia	8/212 (3,8%)	7/211 (3,3%)	1,14 (0,42; 3,08) p = 0,8000	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7998
Zawroty głowy (dizziness)	1/212 (0,5%)	0/211 (0,0%)	2,99 (0,12; 72,88) p = 0,5022	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4767
Hiperglikemia	7/212 (3,3%)	2/211 (0,9%)	3,48 (0,73; 16,58) p = 0,1168	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0919
Bezsenność	0/212 (0,0%)	0/211 (0,0%)	-	-
Ból kości	4/212 (1,9%)	1/211 (0,5%)	3,98 (0,45; 35,32) p = 0,2148	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1773
Podwyższona aktywność ALP we krwi	12/212 (5,7%)	5/211 (2,4%)	2,39 (0,86; 6,66) p = 0,0961	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0835
Leukopenia	4/212 (1,9%)	1/211 (0,5%)	3,98 (0,45; 35,32) p = 0,2148	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1773
Zakażenie układu moczowego	7/212 (3,3%)	4/211 (1,9%)	1,74 (0,52; 5,86) p = 0,3702	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3628
Spadek masy ciała	3/212 (1,4%)	1/211 (0,5%)	2,99 (0,31; 28,47) p = 0,3418	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3162
Limfopenia	9/212 (4,2%)	2/211 (0,9%)	4,48 (0,98; 20,48) p = 0,0532	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> p = <b>0,0319</b>
Upadek ( <i>fall</i> )	2/212 (0,9%)	6/211 (2,8%)	0,33 (0,07; 1,63) p = 0,1735	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1509
Podwyższona aktywność ALT	0/212 (0,0%)	10/211 (4,7%)	<b>0,05 (0,00; 0,80)</b> p = <b>0,0347</b>	<b>-0,05 (-0,08; -0,02)</b> NNT = <b>22 (13; 58)</b> p = <b>0,0019</b>

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Skróty: AAP – octan abirateronu + prednizon; AEs – zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events); ALP – fosfataza alkaliczna, ALT – aminotransferaza alaninowa; NIR – niraparyb; PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (z ang. Risk Difference); RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk); TEAEs – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. Treatment-Emergent Adverse Events)

### Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

179 osób (84,4%) w grupie NIR+AAP i 136 osób (64,5%) w grupie PBO+AAP miało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest, AESI) bez względu na stopień nasilenia, co wiązało się z istotnie statystycznie częstszymi AESI dowolnego stopnia w grupie NIR+AAP niż w grupie PBO+AAP. Podobne wnioski dotyczą częstości występowania AESI stopnia 3. i 4. Hematologiczne AESI obserwowano istotnie częściej w grupie NIR+AAP niż w grupie PBO+AAP.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Częstość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI), NIR+AAP vs PBO+AAP, badanie MAGNITUDE [Chi 2023b]**

AESI	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>AESI bez względu na stopień nasilenia</b>				
≥1 AESI	179/212 (84,4%)	136/211 (64,5%)	<b>1,31 (1,17; 1,47)</b> p < <b>0,0001</b>	<b>0,20 (0,12; 0,28)</b> NNH = <b>6 (4; 9)</b> p < <b>0,0001</b>

AESI	NIR+AAP n/N (%)	PBO+AAP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	111/212 (52,4%)	48/211 (22,7%)	<b>2,30 (1,74; 3,04)</b> p < 0,0001	<b>0,30 (0,21; 0,38)</b> NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Trombocytopenia	51/212 (24,1%)	20/211 (9,5%)	<b>2,54 (1,57; 4,10)</b> p = 0,0001	<b>0,15 (0,08; 0,22)</b> NNH = 7 (5; 14) p < 0,0001
Neutropenia	34/212 (16,0%)	15/211 (7,1%)	<b>2,26 (1,27; 4,02)</b> p = 0,0057	<b>0,09 (0,03; 0,15)</b> NNH = 12 (7; 35) p = 0,0037
Zatorowość płucna	10/212 (4,7%)	3/211 (1,4%)	3,32 (0,93; 11,89) p = 0,0655	<b>0,03 (0,00; 0,07)</b> p = 0,0483
Ostra białaczka szpikowa	0/212 (0,0%)	1/211 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4985	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4756
<b>AESI o nasileniu 3-4 stopnia</b>				
≥1 AESI	113/212 (53,3%)	64/211 (30,3%)	<b>1,76 (1,38; 2,23)</b> p < 0,0001	<b>0,23 (0,14; 0,32)</b> NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Niedokrwistość	65/212 (30,7%)	18/211 (8,5%)	<b>3,59 (2,21; 5,84)</b> p < 0,0001	<b>0,22 (0,15; 0,29)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Trombocytopenia	18/212 (8,5%)	5/211 (2,4%)	<b>3,58 (1,36; 9,47)</b> p = 0,0101	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 17 (10; 55) p = 0,0050
Neutropenia	14/212 (6,6%)	5/211 (2,4%)	<b>2,79 (1,02; 7,60)</b> p = 0,0452	<b>0,04 (0,00; 0,08)</b> NNH = 24 (13; 322) p = 0,0344
Zatorowość płucna	7/212 (3,3%)	3/211 (1,4%)	2,32 (0,61; 8,86) p = 0,2175	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2019
Ostra białaczka szpikowa	0/212 (0,0%)	1/211 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,10) p = 0,4985	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4756

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Skróty: AAP – octan abirateronu + prednizon; AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. Adverse Events of Special Interest); NIR – niraparyb; PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (z ang. Risk Difference); RR – ryzyko względne (ang. Relative Risk)

### **Ocena bezpieczeństwa NIR+AAP vs enzalutamid– porównanie pośrednie**

Z uwagi na dostępność danych, analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji ogólnej włączonych do porównania pośredniego badań (bez wyróżniania wyników dla poszczególnych podgrup, w tym dla podgrupy pacjentów z obecną mutacją BRC1/2A).

Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była w populacji mITT.

Porównanie pośrednie wykonano za pomocą metaanalizy sieciowej, a w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń – klasyczną metodą Buchera. Analizę przeprowadzono w wariancie podstawowym oraz w wariancie dodatkowym, uwzględniającym dodatkowo badania prowadzone w populacji azjatyckiej.

#### **Wyniki bezpieczeństwa w wariancie podstawowym**

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne zwiększenie, względem ENZ, ryzyka występowania następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- SAEs: OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63),
- AEs ≥3 stopnia: OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80),
- zakończenie leczenia z powodu AEs: OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ) w ryzyku występowania następujących kategorii zdarzeń:

- AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05); p = 0,4042 [analiza metodą Buchera],
- zgony z powodu AEs: OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Dla większości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie różnice zaobserwowane pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie (nadciśnienie tętnicze bez względu na stopień nasilenia oraz  $\geq 3$  stopnia; podwyższona aktywność ALT 3-4 stopnia; zmęczenie bez względu na stopień nasilenia). Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania:

- hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): OR = 10,81 (95% CrI: 2,86; 56,10),
- zaparcie (bez względu na stopień nasilenia): OR = 4,53 (95% CrI: 1,29; 17,39).

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego w wariancie podstawowym.

**Tabela 21. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa NIR+AAP w porównaniu z wybranymi komparatorami [NMA, wariant podstawowy]**

Punkt końcowy	NIR+AAP vs		
	AAP	ENZ	PBO
<b>OR (95% CrI)</b>			
AEs ogółem	<b>1,03 (1,00; 1,06)</b>	1,01 (0,98; 1,05)	<b>1,06 (1,03; 1,09)</b>
SAEs	<b>2,01 (1,35; 3,01)</b>	<b>2,18 (1,31; 3,63)</b>	<b>3,31 (2,07; 5,31)</b>
AEs $\geq 3$ stopnia	<b>2,73 (1,82; 4,13)</b>	<b>2,52 (1,10; 5,80)</b>	<b>3,54 (1,51; 8,34)</b>
Zakończenie leczenia z powodu AEs	<b>3,22 (1,72; 6,37)</b>	<b>4,50 (2,01; 10,41)</b>	<b>4,52 (2,18; 9,77)</b>
Zgony z powodu AEs	<b>2,36 (1,11; 5,38)</b>	2,95 (0,97; 9,35)	<b>3,89 (1,42; 11,19)</b>
Nadciśnienie (bez względu na stopień nasilenia)	<b>1,73 (1,12; 2,68)</b>	0,82 (0,44; 1,52)	<b>3,31 (1,96; 5,63)</b>
Nadciśnienie $\geq 3$ stopnia	1,31 (0,30; 5,82)	0,73 (0,09; 4,86)	2,87 (0,47; 16,52)
Hipokaliemia (bez względu na stopień nasilenia)	1,44 (0,79; 2,65)	<b>10,81 (2,86; 56,10)</b>	<b>2,26 (1,14; 4,52)</b>
Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej	<b>0,05 (0,00; 0,80)</b>	0,28 (0,01; 9,65)	0,38 (0,02; 7,69)
Zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia)	<b>1,81 (1,16; 2,87)</b>	0,77 (0,34; 1,72)	1,23 (0,53; 2,82)
Zaparcia (bez względu na stopień nasilenia)	<b>2,67 (1,68; 4,33)</b>	<b>4,53 (1,29; 17,39)</b>	<b>6,56 (1,82; 25,62)</b>

Skróty: AAP – octan abirateronu + prednizon; AEs - zdarzenia niepożądane (z ang. Adverse Events); ENZ – enzalutamid; NIR – niraparyb; OR – iloraz szans (z ang. Odds Ratio); PBO – placebo; SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. Serious Adverse Events)

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Ocena bezpieczeństwa NIR+AAP vs PBO+AAP w populacji BRCA – badanie MAGNITUDE

Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawione w tym rozdziale dotyczą całej populacji z mutacją BRCA 1/2 na podstawie

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji chorych poddanych leczeniu (mITT). Wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

Mediana czasu obserwacji w podgrupie BRCA1/2 w momencie pierwszej analizy wyniosła 16,7 mies., dla drugiej analizy 24,8 mies. (zakres: 0,5-36,8).

Randomizacja do podgrupy BRCA1/2: NIR+AAP 113 (100%)/ PBO+AAP 112 (100%).



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### **Ocena biorównoważności**

W związku z uwagami zawartymi w piśmie ws. wymagań minimalnych, Wnioskodawca uzupełnił analizę o wyniki badań biorównoważności skojarzenia niraparybu i octanu abirateronu w jednej tabletkce w porównaniu do skojarzenia obu wymienionych wyżej substancji czynnych stosowanych oddzielnie w postaci kapsułek i tabletek odpowiednio dla niraparybu i octanu abirateronu. W badaniu MAGNITUDE 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), natomiast produkt leczniczy Akeega to skojarzenie dwóch substancji czynnych w jednej tabletkce powlekanej.

Przedłożone wyniki badań biorównoważności pochodzą z dokumentu EPAR, gdzie na potrzeby procesu rejestracji produktu leczniczego Akeega oceniano jego biorównoważność w porównaniu do ekspozycji na niraparyb i abirateron w monoterapii w monoterapii.

W ChPL Akeega wskazano, iż pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. area under the curve, AUC) i  $C_{max}$  (maksymalne stężenie w surowicy) są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg / 500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników.

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

Powyższe znalazło odzwierciedlenie w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku Akeega, gdzie zawarto zapis: *Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (...), przed wznowieniem regularnego monitorowania.*

### **Kohorta 3 – badanie MAGNITUDE**

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. W kohorcie tej (N=95) wszyscy chorzy otrzymywali to samo leczenie (brak randomizacji), nie wprowadzono zaślepienia interwencji (open-label).

Wyniki dla Kohorty 3 zostały uwzględnione w uzupełnieniach względem wymagań minimalnych Wnioskodawcy. EMA w EPAR Akeega wskazuje, iż w Kohorcie 3., która obejmowała porównywalny odsetek pacjentów z mutacji BRCA jak Kohorta 1, wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń dla rPFS według BICR i OS po 1 roku były porównywalne z wynikami uzyskanymi dla Kohorty 1.

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

##### **Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Akeega):**

###### *Przeciwwskazania*

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.ChPL Akeega.

Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa A wg Child-Pugh].

Stosowanie produktu leczniczego Akeega z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.

###### *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

###### Hematologiczne działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

### Nadciśnienie

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

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

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

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

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

Octan abirateronu, składnik produktu Akeega, zwiększa stężenie mineralokortykoidów i niesie ze sobą ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nadmiar mineralokortykoidów może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Wcześniejsza ekspozycja na terapię deprivacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT), jak również zaawansowany wiek, stanowią dodatkowe ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z badania MAGNITUDE wykluczono pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca, na którą składały się: zawał serca, tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowe w ciągu ostatnich sześciu miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca klasy II do IV wg NYHA lub wartość frakcji wyrzutowej serca <50%. Pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie należy poddać optymalizacji klinicznej i wdrożyć odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia objawów. Jeśli wystąpi istotne klinicznie pogorszenie czynności serca, należy rozważyć odstawienie produktu Akeega.

### Zakażenia

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

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

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

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

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

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

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

### Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

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

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

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



### Hipoglikemia

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

### Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML)

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

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

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

### Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

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

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

### Gęstość kości

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

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

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

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

### Hiperglikemia

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

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie.

### Laktoza i sól

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

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

### Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy składniki produktu Akeega lub ich metabolity są wykrywalne w nasieniu.

Podczas leczenia i przez cztery miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Akeega:

- Wymagane jest stosowanie prezerwatywy, jeśli pacjent podejmuje aktywność seksualną z kobietą w ciąży.
- W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w wieku rozrodczym, konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet.

#### Ciąża

Produktu leczniczego Akeega nie stosuje się u kobiet.

Nie ma danych ze stosowania produktu Akeega u kobiet w ciąży. Produkt leczniczy Akeega może potencjalnie powodować uszkodzenia płodu w oparciu o mechanizm działania obu składników oraz wyniki badań na zwierzętach z octanem abirateronu. Badania toksyczności rozwojowej i reprodukcyjnej na zwierzętach nie były prowadzone z niraparybem.

#### Karmienie piersią

Produktu leczniczego Akeega nie stosuje się u kobiet.

#### Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu Akeega. W badaniach na zwierzętach płodność samców była zmniejszona podczas stosowania niraparybu lub octanu abirateronu, ale skutki te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

#### Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Akeega ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Akeega może wystąpić: astenia, zmęczenie, zawroty głowy lub trudności z koncentracją. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Akeega opiera się na danych z badania fazy 3., randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo, kohorta 1 MAGNITUDE (N=212). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wszystkich stopni występującymi w >10% w ramieniu niraparyb plus AAP były: niedokrwistość (50,0%), nadciśnienie (33,0%), zaparcia (33,0%), zmęczenie (29,7%), nudności (24,5%), trombocytopenia (23,1%), duszność (17,9%), ból pleców (17,0%), zmniejszony apetyt (15,6%), neutropenia (15,1%), ból stawów (15,1%), wymioty (14,6%), hipokaliemia (13,7%), zawroty głowy (12,7%), bezsenność (11,3%), hiperglikemia (11,8%) i zakażenie dróg moczowych (10,4%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: niedokrwistość (30,2%), nadciśnienie tętnicze (15,6%), trombocytopenia (7,5%), neutropenia (6,6%) i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (5,7%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 26. Działania niepożądane zidentyfikowane w kontrolowanych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu (ChPL Akeega)**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
	Zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie jamy nosowej i gardła	Często
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia	Bardzo często
	Limfopenia	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hipokaliemia	Bardzo często
	Hipertriglicerydemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo często
	Depresja, lęk	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Ból głowy	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał serca	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często
	Kaszel, zatorowość płucna, zapalenie płuc	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, wymioty	Bardzo często
	Ból brzucha, dyspepsja, biegunka, wzdęcie brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, bóle stawów	Bardzo często
	Bóle mięśniowe	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Hematuria	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, osłabienie	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy	Często
Badania laboratoryjne	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamania	

**Opis wybranych działań niepożądanych****Toksyczność hematologiczna**

Toksyczne działania hematologiczne (niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia), w tym nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, są najczęstszymi działaniami niepożądanymi przypisywanymi niraparybowi (składnik produktu Akeega). Toksyczności te występowały na ogół w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia, a częstość ich występowania zmniejszała się z czasem.

W badaniu MAGNITUDE i innych badaniach produktu Akeega, następujące parametry hematologiczne były kryteriami włączenia: bezwzględna liczba neutrofilów (ANC)  $\geq 1500/\mu\text{l}$ ; płytki krwi  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$  i hemoglobina  $\geq 9$  g/dl. Z hematologicznymi działaniami niepożądanymi radzono sobie za pomocą monitorowania laboratoryjnego i modyfikacji dawki.

**Nadciśnienie**

Nadciśnienie tętnicze jest działaniem niepożądanym dla obu składników produktu Akeega, a pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (utrzymującym się skurczowym ciśnieniem tętniczym [BP]  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem tętniczym  $\geq 100$  mmHg) zostali wykluczeni we wszystkich badaniach dotyczących terapii skojarzonej. Nadciśnienie tętnicze odnotowano u 33% 15 pacjentów, z czego 15,6% miało stopień  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia nadciśnienia wynosiła 60,5 dni. Nadciśnienie było kontrolowane za pomocą dodatkowych produktów leczniczych.

Pacjenci powinni mieć kontrolowane ciśnienie krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu Akeega, a ciśnienie krwi powinno być monitorowane podczas leczenia.

### Zdarzenia sercowe

W badaniu MAGNITUDE częstość występowania TEAE zaburzeń pracy serca (wszystkich stopni) była podobna w obu ramionach, z wyjątkiem kategorii arytmii, gdzie zdarzenia niepożądane obserwowano u 13,7% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP i u 7,6% pacjentów w ramieniu placebo i AAP. Większa częstość występowania arytmii była w dużej mierze spowodowana zdarzeniami o niskim stopniu nasilenia w postaci kołatania serca, tachykardii i arytmii przedsionkowej.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń arytmii wynosiła 105 dni w ramieniu niraparyb i AAP oraz 262 dni w ramieniu placebo i AAP. Zdarzenia arytmii ustąpiły u 62% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP i u 63% osób w ramieniu placebo i AAP.

Częstość występowania niewydolności serca, ostrej niewydolności serca, przewlekłej niewydolności serca, zastoinowej niewydolności serca wynosiła 2,4% w ramieniu niraparyb i AAP vs. 1,9% w ramieniu placebo i AAP. Mediana czasu do wystąpienia AESI niewydolności serca wynosiła 206 dni w ramieniu niraparyb i AAP oraz 83 dni w ramieniu placebo i AAP. Zdarzenia związane z niewydolnością serca ustąpiły u 20% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP oraz 25% pacjentów w ramieniu placebo i AAP.

Zgrupowany termin choroby niedokrwiennej serca (obejmujący preferowane terminy dławicy piersiowej, ostrego zawału serca, ostrego zespołu wieńcowego, niestabilnej dławicy piersiowej i miażdżycy tętnic wieńcowych) wystąpił u 4,2% pacjentów w ramieniu niraparyb i AAP w porównaniu z 4,3% w ramieniu placebo i AAP. Mediana czasu do wystąpienia AESI choroby niedokrwiennej serca wynosiła 538 dni w ramieniu niraparyb i AAP i 257 dni w ramieniu placebo i AAP. Zdarzenia związane z chorobą niedokrwinną serca ustąpiły u 78% pacjentów w obu ramionach.

### Hepatotoksyczność

Całkowita częstość występowania hepatotoksyczności w badaniu MAGNITUDE była podobna w ramionach niraparyb i AAP (12,7%) oraz placebo i AAP (12,8%). Większość z tych zdarzeń stanowiło podwyższenie aminotransferaz małego stopnia. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,4% pacjentów, a zdarzenie stopnia 4. wystąpiło tylko u jednego pacjenta (0,5%). Częstość występowania SAE wynosiła również 0,9%. Mediana czasu do wystąpienia hepatotoksyczności w badaniu MAGNITUDE wynosiła 34 dni. Z hepatotoksycznością radzono sobie poprzez przerwanie dawkowania u 0,9% i zmniejszenie dawki u 0,5% pacjentów. W badaniu MAGNITUDE 0,5% pacjentów odstawiło leczenie z powodu hepatotoksyczności

### *Przedawkowanie*

Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Akeega. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe, w tym obserwację czynności serca pod kątem niemierności, hipokaliemii i objawów przedmiotowych i podmiotowych zastoju płynów. Należy również ocenić czynność wątroby

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

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Akeega przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono dodatkowych informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianego produktu leczniczego.

### VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase<sup>4</sup>, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

<sup>4</sup> <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 24.05.2024 r.]

Z danych na dzień 16.05.2024 r. całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu produktu leczniczego Akeega od czasu wprowadzenia leku na rynek to 14.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: Zaburzenia żołądka i jelit 24% (w tym nudności - 2, ból w górnej części brzucha - 1, zaparcia - 1, biegunka - 1, bóle jamy ustnej - 1), Zaburzenia układu nerwowego 19% (w tym ślinienie - 2, zawroty głowy - 1, ból głowy -1), Zaburzenia krwi i układu limfatycznego 14% (w tym pancytopenia - 3, neutropenia -1), Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania 14% (w tym zgon -1, zmęczenie - 1, obrzęk - 1)

#### ADRReports

W bazie ADRReports<sup>5</sup> na dzień 16.05.2024 zamieszczono tylko 5 zgłoszeń działań niepożądanych, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

#### **Skuteczność**

##### Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

W ramach porównania NIR+AAP vs PBO+AAP przedstawiono wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania II fazy – badanie MAGNITUDE, gdzie porównano bezpośrednio NIR+AAP vs PBO+AAP (uwzględniono wyniki dla podgrupy z mutacją BRCA).

W badaniu MAGNITUDE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, definiowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji pacjentów z mutacją BRCA.

Wnioskodawca zaznacza, iż dla analizy metodą ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństw (ang. Inverse-Probability-of-Censoring Weighting, IPCW), która zgodnie z protokołem badania mogła zostać przeprowadzona w przypadku przejścia dużej liczby pacjentów w grupie placebo na lek należący do tej samej klasy co niraparyb, w celu oszacowania rzeczywistego wpływu leczenia na OS. Wyniki analizy IPCW dla drugiej analizy interim wskazują na przewagę NIR+AAP względem PBO+AAP. Przeprowadzono dodatkowo analiza wieloczynnikowa również wskazuje na przewagę NIR+AAP względem PBO+AAP.

W badaniu MAGNITUDE w grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP, wykazano istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby [HR (95% CI): 0,53 (0,36; 0,79), p = 0,0014] – wynik dla pierwszej analizy interim, ocena centralna. Centralna ocena rPFS w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

W związku z hierarchicznym testowaniem drugorzędowych punktów końcowych w badaniu MAGNITUDE [nie osiągnięto przyjętej granicy istotności statystycznej (P=0,0001)], należy wskazać, iż różnice dla punktów końcowych: czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), czas do progresji PSA (TPSA) osiągnęły wyłącznie nominalnie istotność statystyczną wskazującą na przewagę NIR+AAP nad PBO+AAP.

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono w populacji pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stwierdzono chorobę mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1. W badaniu MAGNITUDE odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP.

W badaniu MAGNITUDE nie odnotowano różnic w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia między analizowanymi grupami.

##### Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ)

NIR + AAP porównano z enzalutamidem (ENZ) za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, do której włączono 7 badań. Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO, natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP.

<sup>5</sup> <https://www.adrreports.eu/pl/disclaimer.html> [dostęp: 24.05.2024 r.]

Wyniki przedstawionej NMA wskazują na przewagę NIR+AAP na ENZ w zakresie przeżycia całkowitego HR(95% CrI) = 0,77 (0,52; 1,14); rPFS w ocenie lokalnej HR(95% CrI) = 0,77 (0,51; 1,17) oraz w czasie do progresji PSA HR(95% CrI) = 0,68 (0,04; 12,03). Natomiast dla punktów końcowych: rPFS w ocenie lokalnej HR(95% CrI) = 1,24 (0,79; 1,96); czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami HR(95% CrI) = 1,04 (0,64; 1,70); odpowiedź na leczenie HR(95% CrI) = 0,19 (0,06; 0,59) oraz punkty końcowe związane z jakością życia wskazują brak przewagi NIR+AAP nad ENZ.

#### Porównanie (NIR+AAP vs OLA)

W AWA odstąpiono od przedstawienia wyników uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo NIR + AAP oraz olaparybu, przychylając się do analizy Wnioskodawcy należy stwierdzić, iż populacje włączone do badań dla ww. leków różniły się istotnie pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego: W kohorcie A badania PROfound zdecydowana większość pacjentów otrzymywała olaparyb jako leczenie  $\geq 2$  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. 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). Formalnie Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania NIR + AAP vs OLA w ramach uzupełnień analizy względem wymagań minimalnych.

### **Bezpieczeństwo**

#### Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

Wnioskodawca wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano w całej populacji HRR+.

W grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06),  $p = 0,0229$ , NNH = 36, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96),  $p = 0,0007$ , NNH = 7. Znamienne statystycznie częściej w grupie NIR+AAP raportowano zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) związane z leczeniem, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56),  $p < 0,0001$ , NNH = 5.

TEAEs w grupie interwencji istotnie częściej prowadziły do redukcji dawki leku: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10),  $p < 0,0001$ , NNH = 7, czasowego wstrzymania leczenia, RR = 1,81 (95% CI: 1,41; 2,32),  $p < 0,0001$ , NNH = 5, lub trwałego zakończenia leczenia: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95),  $p = 0,0006$ , NNH = 9. Najczęstszymi AEs skutkującymi czasowym przerwaniem leczenia lub redukcją dawki NIR/PBO była niedokrwistość oraz inne schorzenia hematologiczne (małopłytkowość i neutropenia).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w trakcie leczenia, w tym zgonów z powodu TEAEs związanych z leczeniem, natomiast zgony spowodowane TEAEs ogólnie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51),  $p = 0,0336$ , NNH = 18.

Do najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP należały: niedokrwistość (50,0% vs 22,7%), nadciśnienie (33,0% vs 22,3%) i zaparcia (33,0% vs 15,6%).

179 osób (84,4%) w grupie NIR+AAP i 136 osób (64,5%) w grupie PBO+AAP miało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest, AESI) bez względu na stopień nasilenia, co wiązało się z istotnie statystycznie częstszymi AESI dowolnego stopnia w grupie NIR+AAP niż w grupie PBO+AAP.

### Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ)

W ramach NMA Wnioskodawca wykorzystał wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano w całej populacji HRR+.

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne zwiększenie, względem ENZ, ryzyka występowania następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- SAEs: OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63),
- AEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80),
- zakończenie leczenia z powodu AEs: OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ) w ryzyku występowania następujących kategorii zdarzeń:

- AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05);  $p = 0,4042$  [analiza metodą Buchera],
- zgony z powodu AEs: OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Dla większości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie różnice zaobserwowane pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie (nadciśnienie tętnicze bez względu na stopień nasilenia oraz  $\geq 3$  stopnia; podwyższona aktywność ALT 3-4 stopnia; zmęczenie bez względu na stopień nasilenia). Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania:

- hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): OR = 10,81 (95% CrI: 2,86; 56,10),
- zaparcie (bez względu na stopień nasilenia): OR = 4,53 (95% CrI: 1,29; 17,39).

### **Ocena biorównoważności**

W ChPL Akeega wskazano, iż pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. area under the curve, AUC) i  $C_{max}$  (maksymalne stężenie w surowicy) są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg / 500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników.

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

Powyższe znalazło odzwierciedlenie w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku Akeega, gdzie zawarto zapis: *Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (...), przed wznowieniem regularnego monitorowania.*

### **Główne ograniczenia**

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (AAP) w populacji docelowej raportu – badanie MAGNITUDE. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (niraparyb + AAP) z pozostałymi komparatorami (enzalutamid, olaparyb w monoterapii) w docelowej populacji chorych, co spowodowało

konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.”;

- Niektóre dane z badania MAGNITUDE pochodzą ze źródeł nieopublikowanych, udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny
- W badaniu MAGNITUDE, autorzy podali, że w większości wyjściowe cechy kliniczne pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami, jednak zaobserwowali częstsze występowanie przerzutów do narządów wewnętrznych i kości oraz gorszy stan sprawności (ECOG 1) w grupie NIR+AAP.
- Populacja badania MAGNITUDE nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, definiowanej przez zapisy uzgodnionego programu lekowego (UPL). UPL pozwala na leczenie produktem leczniczym Akeega w szerszej populacji pacjentów niż populacja, która została włączona do badania MAGNITUDE, tj. o pacjentów:
  - w stanie sprawności 2 wg ECOG (do badania MAGNITUDE włączano pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG)
  - którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC stosowali chemioterapię (z badania MAGNITUDE wykluczano pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię opartą na taksanach we wskazaniu mCRPC).
- Kryteria włączenia i wykluczenia do badania MAGNITUDE nie odnosiły się do kwestii braku wskazań do chemioterapii. Powyższy zapis we wskazaniu rejestracyjnym został dodany na etapie procesu rejestracyjnego przez EMA, co znalazło odzwierciedlenie w zapisach UPL w postaci kryterium: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii”.
- W ramach protokołu badania MAGNITUDE wskazano, iż pomiary punktów końcowych raportowanych przez pacjentów będą dokonywane za pomocą skal/kwestionariuszy: BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L i PRO-CTCAE (tylko w języku angielskim w USA). W analizie Wnioskodawcy oraz [REDACTED] nie przedstawiono wyników pomiaru jakości życia za pomocą EQ-5D-5L i PRO-CTCAE. Nie podano przyczyny brak przedstawienia ww. wyników
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej NIR+AAP. Powyższe wynika najprawdopodobniej z niedawnej rejestracji leku.
- 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.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (schemat NIR+AAP) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

##### Technika analityczna

Porównanie między wnioskowaną interwencją a terapią octanem abirateronu lub enzalutamidem wykonano w analizie ekonomicznej przeprowadzonej w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Porównanie wnioskowanej interwencji z leczeniem olaparybem wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

Jako właściwe komparatory dla interwencji NIR+AAP uznano octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, monoterapię enzalutamidem oraz monoterapię olaparybem.

##### Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Biorąc pod uwagę marginalne koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory w ramach leczenia mCRPC, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

##### Horyzont czasowy

W wykorzystanym modelu ekonomicznym przyjęto dożywni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę średni wyjściowy wiek modelowanej kohorty (69 lat) oraz oczekiwane dalsze przeżycie zależne od wieku uznano, że modelowanie przebiegu choroby u pacjentów na przestrzeni 35 lat od rozpoczęcia leczenia odpowiada horyzontowi dożywniemu. Dla CMA uwzględniono dwuletni horyzont czasowy.

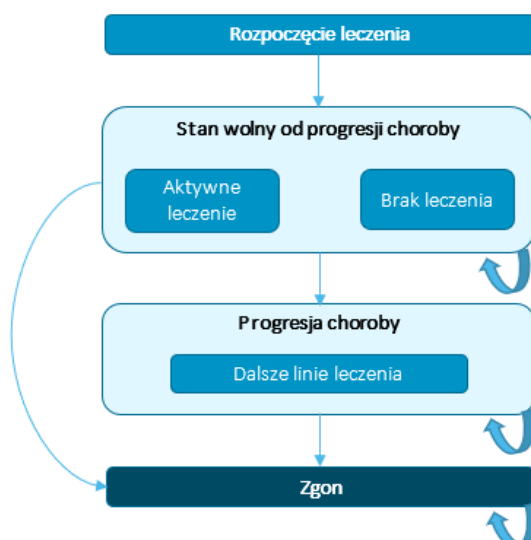
##### Model

Wnioskodawca przedłożył model farmakoekonomiczny wykonany w programie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Dokumentacja wniosku refundacyjnego zawierała dołączoną wersję elektroniczną modelu zaadaptowanego do warunków polskich. Długość cyklu w modelu wynosi 7 dni, zastosowano korektę połowy cyklu.

Wykorzystany model ma strukturę modelu podzielonego przeżycia (ang. Partitioned Survival Model) z wyszczególnieniem trzech stanów zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci:

- stan wolny od progresji choroby (rPFS), trwający od rozpoczęcia leczenia do momentu progresji choroby potwierdzonej radiologicznie,
- progresja choroby, po której pacjenci mogą otrzymywać kolejne linie leczenia,
- zgon.

Schemat struktury modelu Wnioskodawcy przedstawiono na poniższym wykresie.



**Rysunek 6. Struktura modelu ekonomicznego Wnioskodawcy**

Odsetki modelowanej kohorty przebywającej w stanach rPFS i OS modelowano niezależnie, a średni czas przebywania pacjentów w danym stanie jest równy polu powierzchni pod krzywą. Dodatkowo na podstawie czasu do zakończenia leczenia (ang. time-to-treatment discontinuation, TTTD) oszacowano czas leczenia pacjentów. Po wystąpieniu progresji choroby pacjenci mogą otrzymywać kolejne linie leczenia.

W modelu dopuszczono również możliwość zastosowania modelu podzielonego ze względu na cztery stany, który bardziej szczegółowo uwzględnia czas leczenia pierwszą linią leczenia po progresji choroby (wykorzystując PFS2, czyli czas do progresji choroby po zastosowaniu pierwszej linii dalszego leczenia) oraz przy stosowaniu pozostałych linii terapii. Model o takiej strukturze nie został wykorzystany jako główny ze względu na niedojrzałość danych dotyczących PFS2.

Koszty i użyteczności naliczono w każdym cyklu modelu, w zależności od kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu. W uproszczeniu, łączne koszty (QALY) naliczone w pojedynczym cyklu stanowią sumę iloczynów specyficznych dla stanu kosztów (QALY) oraz proporcji kohorty w danym stanie w tym cyklu. Łączne koszty (QALY) przypadające na jednego pacjenta stanowiły sumę kosztów (QALY) naliczonych we wszystkich cyklach objętych horyzontem czasowym analizy (35 lat w analizie podstawowej).

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka pacjentów

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania MAGNITUDE, wykorzystano przy tym wyłącznie informacje dotyczące pacjentów, u których potwierdzono obecność mutacji BRCA1/2. Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym**

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	68 lat
Średnia masa ciała	85,2 kg
Średni wzrost	172,1 cm
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	2,01 m <sup>2</sup>

Średnią powierzchnię ciała pacjenta wykorzystano do obliczenia zużycia kabazytakselu i docetakselu.

#### Skuteczność kliniczna

##### Przeżycie całkowite

Uwzględnione w analizie dane o przeżyciu całkowitym pochodzą z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wyników z badania MAGNITUDE wynoszącego 35,9 mies. dla kohorty pacjentów z BRCA+ i jest on o 19,2 mies.

dłuższy od pierwotnego okresu obserwacji pacjentów. Dla populacji z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA1/2 wartość HR(OS) NIR+AAP vs AAP wynosiła 0,65 (95% CI: 0,46; 0,93;  $p = 0,017$ ).

Jako najlepszą metodę oszacowania czasu przeżycia całkowitego Wnioskodawca uznał niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do krzywych z badania MAGNITUDE. Na podstawie wyników kryteriów statystycznych AIC, BIC i oceny wizualnej za najlepiej dopasowany model dla ramienia NIR+AAP uznano model log-logistyczny, natomiast w ramieniu AAP – model Weibull'a. Enzalutamid nie stanowił bezpośredniego komparatora dla leczenia niraparybem w połączeniu z octanem abirateronu, skojarzonego z prednizonem lub prednizolonem, w związku z tym w celu oszacowania czasu przeżycia całkowitego pacjentów w tym ramieniu przyjęto, że przeżycie pacjentów będzie identyczne do przeżycia pacjentów leczonych octanem abirateronu.

Wnioskodawca twierdzi, że wykorzystanie krzywej dla placebo+AAP jest zasadne, ponieważ obie interwencje stanowią hormonoterapię nowej generacji i cechują się podobną skutecznością kliniczną.

#### Czas przeżycia wolny od radiologicznych cech progresji choroby – rPFS

Czas wolny od progresji choroby radiograficznej stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu MAGNITUDE. Został on zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiograficznie lub zgonu pacjenta, w zależności od tego które ze zdarzeń wystąpiło najpierw. W badaniu rejestracyjnym dla leku Akeega rPFS wyznaczany był przez zaślepioną, niezależną komisję (ang. blinded independent review committee). Zastosowanie niraparybu + AAP znacząco obniżyło ryzyko nastąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu z placebo + AAP (HR(rPFS) niraparyb + AAP vs PBO + AAP = 0,468; 95% CI: 0,333; 0,658;  $p < 0,0001$ ). Mediana rPFS w ramieniu niraparyb + AAP wyniosła 22,0 mies., natomiast w ramieniu PBO + AAP – 8,4 mies.

#### **Uwzględnione koszty**

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty związane z pierwszą linią leczenia mCRPC:
  - koszty porównywanych interwencji (NIR+AAP, AAP, enzalutamid),
  - koszty podania leków,
  - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji choroby:
  - koszty dalszych linii leczenia,
  - koszty opieki terminalnej.

#### Koszty leków

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Akeega przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją i zamieszczono w analizie w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RRS.

Przy użyciu dostępnych źródeł, które Agencja uznaje za właściwe Wnioskodawca oszacował koszty jednostkowe substancji czynnych. Koszty jednostkowe wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji.

Średnią liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na miesięczny cykl modelu obliczono jako iloczyn liczby zużytych jednostek (miligramów) zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz względnej intensywności dawki (ang. Relative Dose Intensity - RDI) poszczególnych substancji czynnych.

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficznie dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji.

Dla leków podawanych w formie doustnej założono, że podanie ich nie będzie wymagało wizyty pacjenta w odpowiednim ośrodku, natomiast wydanie leku będzie się odbywało w trakcie wizyty diagnostycznej. Z tego względu w niniejszej analizie przyjęto, że koszt podania leków drogą doustną nie będzie wiązał się z dodatkowymi kosztami. W przypadku leków podawanych drogą dożylną, przy każdorazowym podaniu leku uwzględniono możliwość rozliczania kosztów w ramach odpowiedniego świadczenia.

W analizie uwzględniono koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia w ramach programu lekowego oraz podczas chemioterapii z podziałem na diagnostykę w programie leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, okresową ocenę skuteczności chemioterapii i zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzenia niepożądanego 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu – wyjątkiem jest zmęczenie, które uznano za nieprowadzące do hospitalizacji i jego koszt oszacowano na podstawie kosztu pojedynczej konsultacji ambulatoryjnej. Koszt hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem.

Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby po terapii w ramach pierwszej linii leczenia mCRPC mogą otrzymywać dalsze aktywne leczenie systemowe.

W analizie podstawowej przyjęto arbitralnie, że względna intensywność dawki (ang. Relative Dose Intensity, RDI) dla wszystkich schematów w kolejnych liniach leczenia wynosi 100%.

Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla rybocyklibu, *AE Kısçalı 2017*. Całkowity koszt opieki końca życia został skorygowany o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. Consumer Price Index). Łączny koszt opieki końca życia po uwzględnieniu powyższej korekty został naliczony w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

### Użyteczności

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Przegląd wykonano poprzez przeszukanie baz informacji medycznej w dniu 10 listopada 2023 r. w bazie medycznej MEDLINE (poprzez Pubmed).

Ostatecznie w ramach analizy podstawowej uwzględniono wartości użyteczności dla poszczególnych stanów na podstawie wartości obliczonej przy użyciu oceny jakości życia pacjentów w badaniu MAGNITUDE. W ramach modelu indeksy użyteczności przyporządkowano dla następujących stanów zdrowotnych: okres wolny od progresji choroby ( ), okres po wystąpieniu choroby (0,600<sup>6</sup>), zgon.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analizę podstawową wnioskowanej technologii stanowiła analiza kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania z AAP i enzalutamidem oraz analiza minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z olaparybem.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

#### Wyniki analizy minimalizacji kosztów

W ramach porównania schematu niraparyb + AAP z monoterapią olaparybem w populacji wnioskowanej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w dwuletnim horyzoncie czasowym, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej Wnioskodawcy niraparyb + AAP vs monoterapia olaparybem

Kategoria kosztów	NIR+AAP [PLN]	Olaparyb [PLN]	Inkrementalne koszty [PLN]
Koszt leku Akeega (z RSS)		0	
Koszt leku Akeega (bez RSS)		0	
Pozostałe koszty lekowe		411 121	

<sup>6</sup> Na podstawie: Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Qual Life Res.* 2015 Mar;24(3):591-8.

Kategoria kosztów	NIR+AAP [PLN]	Olaparyb [PLN]	Inkrementalne koszty [PLN]
Koszty administracji leczenia		606	
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		2 304	
Koszty diagnostyki i monitorowania		12 776	
<b>Łącznie (z RSS)</b>		<b>426 807</b>	
<b>Łącznie (bez RSS)</b>		<b>426 807</b>	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb) z uwzględnieniem RSS wykazują, że w perspektywie dwóch lat stosowania leczenia schematem NIR+AAP koszty ponoszone przez płatnika publicznego

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb) w wariantcie bez uwzględnienia RSS wskazują analogicznie do wariantu uwzględniającego RSS,

#### Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA)

Tabela 29. Zestawienie kosztów osiągniętych w analizie kosztów-użyteczności

Kategoria kosztów	NIR+AAP [PLN]	AAP [PLN]	ENZ [PLN]	Ink. NIR+AAP vs AAP [PLN]	Ink. NIR+AAP vs ENZ [PLN]
<b>Koszty w stanie przed progresją</b>					
Koszt refundacji Akeega (z RSS)		0	0		
Koszt refundacji Akeega (bez RSS)		0	0		
Koszty innych leków		9 022	191 114		
Koszty administracji leczenia		356	538		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		3 860	3 860		
Koszty diagnostyki i monitorowania		5 929	7 618		
<b>Łącznie (z RSS)</b>		<b>19 167</b>	<b>203 130</b>		
<b>Łącznie (bez RSS)</b>		<b>19 167</b>	<b>203 130</b>		
<b>Koszty w stanie po progresji</b>					
Koszty leczenia kolejnych linii	11 913	61 005	118 517	-49 091	-106 603
Koszty diagnostyki i monitorowania	1 489	5 139	6 346	-3 650	-4 857
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i opieki końca życia	18 518	18 505	18 364	13	154
<b>Łącznie</b>	<b>31 921</b>	<b>84 649</b>	<b>143 227</b>	<b>-52 728</b>	<b>-111 306</b>
<b>Całkowite koszty</b>					
<b>Łącznie (z RSS)</b>		<b>103 816</b>	<b>346 357</b>		
<b>Łącznie (bez RSS)</b>		<b>103 816</b>	<b>346 357</b>		

W ramieniu AAP koszt terapii oszacowano na 103,8 tys. PLN, natomiast w ramieniu enzalutamidu – 346,4 tys. PLN.

**Tabela 30. Efekty zdrowotne osiągnięte w analizie kosztów-użyteczności**

Kategoria	NIRA+AAP	AAP	Enzalutamid	Ink. NIR+AAP vs AAP	Ink. NIR+AAP vs ENZ
<b>Lata życia skorygowane o jakość [QALY]</b>					
Przed progresją	1,75	0,92	1,41	0,82	0,34
Po progresji	1,05	0,71	0,36	0,33	0,69
<b>Całkowite QALY</b>	<b>2,80</b>	<b>1,64</b>	<b>1,77</b>	<b>1,16</b>	<b>1,04</b>
<b>Uzyskane lata życia [LY]</b>					
Przed progresją	2,14	1,13	1,72	1,01	0,42
Po progresji	1,78	1,21	0,62	0,57	1,16
<b>Całkowite LY</b>	<b>3,92</b>	<b>2,34</b>	<b>2,34</b>	<b>1,58</b>	<b>1,58</b>
<b>Pozostałe efekty zdrowotne</b>					
Mediana PFS	1,78	0,92	0,73	0,86	1,05
Mediana OS	2,93	2,20	1,94	0,73	1,00

W ramieniu terapii NIR +AAP, osiągnięto efekty zdrowotne równe 2,80 QALY. W ramionach AAP oraz enzalutamidu osiągnięto odpowiednio 1,64 QALY i 1,77 QALY.

Wyniki analizy inkrementalnej uwzględniającej RSS wskazują, iż zastosowanie terapii niraparyb + AAP wiązało się ze [redacted] PLN w porównaniu z AAP oraz o [redacted] w porównaniu z enzalutamidem. Jednocześnie leczenie NIR+AAP przyczynia się do uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci 1,58 LY w porównaniu z AAP i 1,58 LY z enzalutamidem, a także w przeliczeniu na QALY - kolejno 1,16 i 1,04.

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono obliczając cenę zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Akeega, przy której koszt uzyskania QALY jest równy wartości progowej dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącej 190 390 PLN/QALY. W przypadku analizy minimalizacji kosztów wyznaczono ceny zbytu netto, przy których zastosowanie wnioskowanej interwencji nie wiąże się z dodatkowymi kosztami względem komparatorów, tj. następuje zrównanie kosztów.

Z uwagi na przedstawienie w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi schematu NIR+AAP nad AAP (z zakresie rPFS) **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

<sup>7</sup> 190 380 PLN/QALY

Dla pacjentów, u których OLA byłby odpowiednim komparatorem (zastosowanie NHA na wcześniejszym etapie leczenia niż w ramach mCRPC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji**. Należy wskazać, iż oszacowana przez Wnioskodawcę CZN dla porównania z OLA odpowiada kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

#### Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb)

W ramach analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów uwzględniono 5 wariantów obliczeniowych, w których zmieniano wartość jednego z parametrów modelu celem sprawdzenia jego wpływ na wyniki analizy.

W wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka w analizie wrażliwości dla CMA wykazano największą różnicę kosztów w scenariuszu zakładającym podanie schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem (RDI=100%). Najmniejszą różnicę kosztów uzyskano w scenariuszu nieuwzględniającym kosztów testowania genetycznego. W wariantcie nieuwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka największy wzrost inkrementalnych wydatków zaobserwowano w scenariuszach zakładających podanie NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz obniżenie ceny olaparybu o 10%.

#### Wyniki analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (NIR+AAP vs AAP)

Przeprowadzono analizy wrażliwości CUA modelu ekonomicznego w ramach deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wariant deterministycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs AAP) z uwzględnieniem RSS wykazywał największą zmienność wyników w scenariuszu zakładającym zmiany dyskontowania efektów (zmiana o 22,2% w wariantcie minimalnym i 10,1% w wariantcie maksymalnym) oraz w scenariuszu testującym różne wartości RDI dla NIR+AAP na zmienność wyników. Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszu zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat oraz przy założeniu podania schematu NIR+AAP zgodnie ze schematem dawkowania. Największy spadek wskaźnika ICUR uzyskano w scenariuszu nieuwzględniającym dyskontowania efektów i kosztów.

Wariant deterministycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs AAP) bez uwzględnienia RSS analogicznie do wcześniejszego wariantu wskazuje największą zmienność wyników w scenariuszach zakładających brak stopy dyskontowania efektów oraz RDI dla schematu NIR+AAP. Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszu zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat przy schemacie podania NIR+AAP zgodnie ze schematem dawkowania, natomiast największy spadek uzyskano w scenariuszu zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów.

#### Wyniki analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (NIR+AAP vs ENZ)

Wariant deterministycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs ENZ) z uwzględnieniem RSS wykazywał największą zmianę wyniku w wariantcie zakładających zmianę dyskontowania efektów (między -24% a 11%) oraz w wariantcie zakładającym zmianę ceny enzalutamidu (od -16% do 16%). Najwyższy wzrost wartości wskaźnika ICUR uzyskano w scenariuszu zakładającym podanie leku Akeega zgodnie z planowanym dawkowaniem oraz przy skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat. Z kolei najniższą wartość ICUR otrzymano w scenariuszach zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów.

Wariant deterministycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs ENZ) bez uwzględnienia RSS wykazywał, że największą zmienność wyników uzyskano w scenariuszu zakładającym zmianę stopy dyskonta efektów (-23% - 11%) oraz w wariantcie testującym zmienność ceny enzalutamidu (+/- 11%). Wartość wskaźnika ICUR wzrosła w scenariuszu zakładającym skrócenie horyzontu czasowego do 10 lat (wzrost o 31%), a także przy założeniu stosowania schematu NIR+AAP zgodnie z planowanym dawkowaniem, gdzie wartość wskaźnika ICUR wzrosła o 26%, natomiast w scenariuszach zakładających przyjęcie użyteczności z badania MAGNITUDE i przy braku dyskontowania kosztów i efektów wartość ICUR spadła o ok 13-15%.

#### Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Wyniki rozkładów probabilistycznych wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

Wariant probabilistycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs AAP) z uwzględnieniem RSS wykazywał wyniki zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła [redacted] natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość [redacted]

Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w kosztach całkowitych terapii (zmiana o 5,2%). Spośród przeprowadzonych iteracji wyłącznie jedna wskazywała na niższą efektywność schematu NIR+AAP nad komparatorem. Spośród 1 000 iteracji, [ ] z nich wskazywało, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna w porównaniu z komparatorem, przy gotowości do zapłaty wynoszącej 190 380 PLN/QALY. Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. PLN) prawdopodobieństwo to wynosi [ ]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [ ], schemat NIR+AAP jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

Wariant probabilistycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs AAP) nieuwzględniający RSS wykazywał wyniki zbliżone do wyników analizy podstawowej, co wskazuje na zbieżność modelu ekonomicznego i względną stabilność otrzymanych wyników. Wartość wskaźnika ICUR w ramach analizy podstawowej wyniosła [ ], natomiast w ramach analizy probabilistycznej otrzymano wartość [ ]. Rozbieżność wyników wynika przede wszystkim z różnicy w kosztach całkowitych terapii (zmiana o 4,0%). Spośród 1 000 iteracji, [ ] z nich wskazywało, że wnioskowana interwencja jest kosztowo-efektywna w porównaniu z komparatorem, przy gotowości do zapłaty wynoszącej 190 380 PLN/QALY. Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. PLN) prawdopodobieństwo to wynosi [ ]. Począwszy od gotowości do zapłaty równej ok. [ ] schemat NIR+AAP jest interwencją o najwyższym prawdopodobieństwie efektywności kosztów.

Wariant probabilistycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs ENZ) z uwzględnieniem RSS wykazywał wyniki odbiegające od wyników analizy podstawowej. Różnica wynika z uzyskanego wyższego inkrementalnego kosztu (wzrost o 23,2%). Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP zależnej od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika a jednostkę QALY wynosi [ ].

Wariant probabilistycznej analizy wrażliwości (NIR+AAP vs ENZ) nieuwzględniający RSS wykazywał wyniki odbiegające od wyników analizy podstawowej. Różnica wynika z uzyskanego wyższego inkrementalnego kosztu (wzrost o 15,1%). Na poziomie ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych (190 tys. PLN) prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP zależnej od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika a jednostkę QALY wynosi [ ].

#### Zbiorcze porównanie analizy probabilistycznej

Niepewność wyników modelu uwzględniającego RSS zobrazowano w postaci graficznej za pomocą wykresu rozrzutu wyników (z ang. scatterplot), na którym każdy punkt, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu umieszczony w płaszczyźnie inkrementalne koszty-inkrementalne QALY przedstawia wyniki każdej z uwzględnionych strategii leczenia.

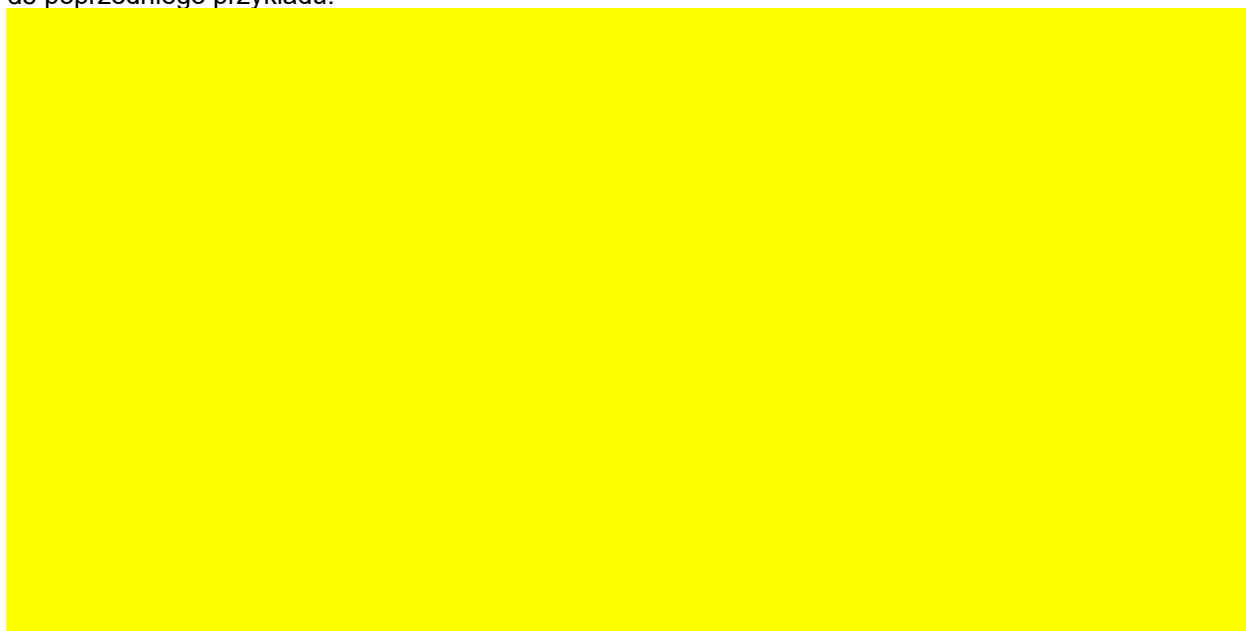


**Rysunek 7. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant z RSS**

Przy gotowości do zapłaty równej 190 380 PLN/QALY, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP względem poszczególnych komparatorów wynosi [ ]. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, NIR+AAP jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [ ].



Niepewność wyników modelu nieuwzględniającego RSS przedstawiono w postaci graficznej, analogicznie do poprzedniego przykładu.



Rysunek 8. Wykres rozrzutu na płaszczyźnie inkrementalne koszty – inkrementalne QALY, wariant bez RSS

Przy gotowości do zapłaty równej 190 380 PLN/QALY, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności schematu NIR+AAP względem poszczególnych komparatorów wynosi od [redacted]. W wieloramiennym porównaniu wszystkich interwencji, NIR+AAP jest strategią kosztowo-efektywną z prawdopodobieństwem [redacted].

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Uwagi dotyczące różnic w populacji docelowej definiowanej przez kryteria kwalifikacji do UPL, a populacją włączoną do badania MAGNITUDE przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji” niniejszej AWA”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Akeega są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Dla porównania NIR+AAP vs OLA wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach AE uwzględniono wyniki zbieżne z wynikami przedstawionymi w AKL dla PFS i OS, jednakże nie wskazano ich źródeł. Nie wykorzystano wyników NMA dla porównania NIR+AAP vs ENZ.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

#### Wybór techniki analitycznej

Dla przeprowadzonych porównań (NIR+AAP vs AAP i NIR+AAP vs ENZ) Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności.

W ramach AKL przedstawiono wyniki badania MAGNITUDE, w którym wykazano przewagę NIR+AAP nad AAP w zakresie rPFS. Wybór CUA dla powyższego porównania należy uznać za zasadny.

Przeprowadzona NMA dla porównania NIR+AAP vs ENZ wskazuje na numeryczną przewagę NIR+AAP nad ENZ w zakresie przeżycia całkowitego; rPFS w ocenie lokalnej oraz w czasie do progresji PSA. Pozostałe punkty końcowe wskazują na przewagę ENZ, w tym wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie OR= 0,19 (0,06; 0,59) oraz dla większości punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Wybór CUA dla powyższego porównania należy uznać za zasadny.

Dla porównania NIR+AAP vs OLA przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Biorąc pod uwagę wyniki AKL, tj. brak możliwości wiarygodnego porównania NIR+AAP vs OLA ze względu na różnice w zakresie populacji włączonych do odnalezionych badań, nie udowodniono równorzędności NIR+AAP i OLA, w związku z czym przeprowadzenie CMA było niezasadne. Za wytycznymi AOTMiT należy wskazać, iż właściwą techniką byłaby analiza kosztów konsekwencji.

#### Struktura modelu

Wnioskodawca wskazuje, iż w analizie dane o przeżyciu całkowitym pochodzą z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji wyników z badania MAGNITUDE wynoszącego 35,9 mies. dla kohorty pacjentów z BRCA+ i jest on o 19,2 mies. dłuższy od pierwotnego okresu obserwacji pacjentów. Dla populacji z potwierdzoną obecnością mutacji w genie BRCA1/2 wartość HR(OS) NIR+AAP vs AAP wynosiła 0,65 (95% CI: 0,46; 0,93; p = 0,017).

Powyzsza wartość HR dla OS nie pochodzi z AKL Wnioskodawcy. Jest zbliżona do HR dla OS określonej dla analizy wieloczynnikowej 0,663 (0,464; 0,947), p = 0,0237 z analizy końcowej badania przedstawionej w AKL. Analogicznie dla uwzględnionego parametru HR dla rPFS nie podano szczegółowego źródła.

#### Struktura modelu

W opinii analityków Agencji opis i założenia modelu jak i wybór stanów zdrowia odpowiadają problemowi decyzyjnemu i zostały prawidłowo uzasadnione. Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy i zgodny z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizie klinicznej. Dożywotni horyzont czasowy przyjęty w analizie Wnioskodawcy pozwala na uwzględnienie trwałych różnic w kosztach i wynikach porównywanych strategii.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analizę oparto o wyniki badania MAGNITUDE. Jednakże należy wskazać, iż dane nie pochodzą z opublikowanych źródeł. Nie podano szczegółowych źródeł poszczególnych punktów końcowych. Nie opisano wszystkich źródeł dot. bezpieczeństwa.

Wykorzystanie dla porównania NIR+AAP vs ENZ wyników dla ENZ na podstawie danych dot. AAP, skutkuje brakiem wykorzystania wyników przedstawionej w ramach analizy klinicznej NMA dla porównania NIR+AAP vs ENZ. Wyniki NMA nie wskazują na jednoznaczną przewagę NIR+AAP nad ENZ. W opinii analityków Agencji właściwe byłoby wykorzystanie w ramach CUA wszystkich wyników z przeprowadzonej NMA.

Przyjęto odmienne źródła użyteczności dla stanu przed i po progresji. Na podstawie badania MAGNITUDE w analizie podstawowej dla stanu okres wolny od progresji choroby przyjęto wartość równą [redacted], a dla okresu po wystąpieniu choroby wartość 0,600 na podstawie publikacji Diels 2015. [redacted]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz walidację konwergencji modelu. Zakres przeprowadzonej oceny spójności Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez:

- analizę wyników symulacji przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowanie powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- analizę kodu programu (poprawność formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Excel),
- jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmiany kosztów i wyników zdrowotnych (jest to dodatkowy element walidacji wewnętrznej).

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez wykonanie systematycznego wyszukiwania innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania NIR+AAP we wskazaniu leczenia mCRPC.

Przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było utrudnione, gdyż za wyjątkiem badania rejestracyjnego MANITUDE nie odnaleziono innych badań długookresowych, których wyniki można porównać z projekcjami modelu ekonomicznego rozważanej interwencji (niraparyb + AAP). Z tego względu do porównania otrzymanych wyników zdrowotnych dla leku Akeega posłużono się danymi z podwójnie zaślepionego (double-blinded), badania III fazy z randomizacją PROpel (Clarke 2022), dotyczącego leczenia olaparybem w połączeniu z abirateronem w pierwszej linii leczenia pacjentów z mCRPC, u których terapia ADT zakończyła się niepowodzeniem. Dla enzalutamidu i octanu abirateronu wykorzystano retrospektywne badanie obserwacyjne Tagawa 2020 będące analizą danych z bazy Veterans Health Administration, w której zebrano dane dotyczące mCRPC u weteranów z USA.

Podsumowując przeprowadzoną walidację zewnętrzną należy uznać, że wykorzystany w analizie model ekonomiczny został poprawnie poddany walidacji z danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej. Prognozy czasu przeżycia całkowitego, stanowiące kluczowy element analizy, są w świetle odnalezionych dowodów naukowych wiarygodne, pozytywnie również należy ocenić wybór metody ekstrapolacji wyników z badania MAGNITUDE.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (schemat NIR+AAP) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

Porównanie między wnioskowaną interwencją a terapią octanem abirateronu lub enzalutamidem wykonano w analizie ekonomicznej przeprowadzonej w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Porównanie wnioskowanej interwencji z leczeniem olaparybem wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb) z uwzględnieniem RSS wykazują, że w perspektywie dwóch lat stosowania leczenia schematem NIR+AAP koszty ponoszone przez płatnika publicznego [REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb) w wariancie bez uwzględnienia RSS wskazują analogicznie do wariantu uwzględniającego RSS, [REDACTED]

Wyniki analizy inkrementalnej uwzględniającej RSS wskazują, iż zastosowanie terapii niraparyb + AAP wiązało się ze [REDACTED] PLN w porównaniu z AAP oraz o [REDACTED] PLN w porównaniu z enzalutamidem. Jednocześnie leczenie NIR+AAP przyczynia się do uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci 1,58 LY w porównaniu z AAP i 1,58 LY z enzalutamidem, a także w przeliczeniu na QALY - kolejno 1,16 i 1,04. [REDACTED]

Z uwagi na przedstawienie w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi schematu NIR+AAP nad AAP (z zakresie rPFS) **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

Dla pacjentów, u których OLA byłby odpowiednim komparatorem (zastosowanie NHA na wcześniejszym etapie leczenia niż w ramach mCRPC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.** Należy wskazać, iż oszacowana przez Wnioskodawcę CZN dla porównania z OLA odpowiada kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

<sup>8</sup> 190 380 PLN/QALY

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Akeega będącego skojarzeniem dwóch substancji czynnych (niraparyb + octan abirateronu) dostępnych w postaci jednej tabletki powlekanej o mocy 50 mg/500 mg lub 100mg/500 mg. Wnioskowany produkt leczniczy w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC, ang. ang. metastatic castration resistant prostate cancer) i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana, ma być stosowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Ponadto oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Akeega w przedstawionym wskazaniu.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na znikome udziały wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w analizie Wnioskodawcy przyjęto, że wyniki AWB w perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + świadczeniobiorca) są tożsame z wynikami w perspektywie płatnika publicznego i odstąpiono od ich przedstawienia.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący pełne lata kalendarzowe 2025-2026.

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek Akeega po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu.

##### Populacja

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Akeega dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana.

##### Scenariusze

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym produkt Akeega nie jest refundowany ze środków publicznych w omawianym wskazaniu (aktualnie w rozważanym wskazaniu chorzy mogą otrzymywać w ramach programu lekowego leczenie enzalutamidem i olaparybem oraz z katalogu chemioterapii terapię skojarzoną octanem abirateronu z prednizonem/prednizolonem) ze scenariuszem nowym, w którym założono, że terapia niraparybem będzie finansowana ze środków publicznych w omawianym wskazaniu w ramach PL B.56.

##### Struktura i zmiana w rynku

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym brak jest refundacji leku Akeega we wnioskowanym wskazaniu i tym samym następuje przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy). Aktualnie w rozważanej populacji docelowej w pierwszej linii leczenia mCRPC u pacjentów z mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana stosuje się w ramach programu lekowego B.56. terapię enzalutamidem lub olaparybem. Poza programem

lekowym B.56 chorzy z mCRPC mogą otrzymywać terapię octanem abirateronu, który od 1 marca 2023 roku refundowany jest z katalogu chemioterapii. Udziały w rynku przyjętych komparatorów w scenariuszu istniejącym określono na podstawie m.in. sprawozdań NFZ w poszczególnych subpopulacjach pacjentów:

- a) brak wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji (NGH) na etapie mCRPC;
- b) wcześniejsze leczenie hormonalne nowej generacji na etapie braku przerzutów w raku gruczołu krokowego opornego na kastrację – nmCRPC i na etapie przerzutowego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego – mHSPC).

W scenariuszu nowym wprowadzenie leku Akeega do refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje zmiany w udziałach komparatorów w populacji docelowej. Dodatkowo w analizie założono, że wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji schematu NIR+AAP nie spowoduje wzrostu liczby pacjentów względem scenariusza aktualnego.

### Warianty analizy

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej (udziały leku Akeega i komparatorów w ramach leczenia systemowego w scenariuszu nowym). Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki AWB. Dla parametrów tych przyjęto wartości alternatywne oraz skrajne na podstawie założeń Wnioskodawcy.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja docelowa

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację, definiowana jest w oparciu o treść uzgodnionego programu lekowego (UPL) B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Zgodnie z UPL, NIR jako terapia inhibitorem PARP w skojarzeniu z octanem abirateronu wskazana jest w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie.

Dodatkowo w celu kwalifikacji pacjentów do leczenia NIR+AAP, muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne:

- 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza;
- 2) wiek  $\geq 18$  lat;
- 3) stan sprawności: 0-2 według ECOG;
- 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii;
- 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.

oraz kryteria szczegółowe:

- 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2;
- 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA  $>2$  ng/ml (lub)
- 3) progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;

- 4) nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii;
- 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy kontynuują leczenie mCRPC rozpoczęte maksymalnie 4 miesiące wstecz, o ile w trakcie leczenia pacjent nie doznał progresji choroby (nie jest konieczne wykonanie badań obrazowych, chyba, że występują wskazania kliniczne do ich wykonania);
- 6) niestosowanie wcześniejszego leczenia lekami hormonalnymi nowej generacji na etapie mCRPC;
- 7) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP;
- 8) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2;
- 9) u chorych z klirensem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej.

Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Akeega.

### Liczebność populacji wskazanej we wniosku

W celu określenia liczebności populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może być zastosowana oszacowania przeprowadzono oddzielnie dla dwóch subpopulacji pacjentów:

- a) chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszej hormonoterapii nowej generacji na etapie mCRPC:
  - Wyjściowym parametrem w oszacowaniach liczebności pacjentów bez wcześniejszego leczenia hormonalnego nowej generacji było wykonanie prognozy liczby nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego w Polsce w latach 2025-2026, na podstawie danych historycznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i Mapy Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) dotyczących liczby zachorowań na raka gruczołu krokowego (kod ICD-10: C61) w Polsce (w przypadku KRN były to dane za lata 1999-2019, w MPZ przedstawiono zapadalność na rok 2016). Wykorzystanie obu źródeł danych wiązało się z ograniczeniami, tj. dane KRN prowadzą do niedoszacowania rzeczywistej zachorowalności na raka gruczołu krokowego (RGK), co wynika z braku raportowania o wszystkich zachorowaniach do rejestru, natomiast w MPZ prognozę wykonano na podstawie rzeczywistych danych NFZ, przez co pojawienie się pacjenta w systemie nie jest jednoznaczne z zachorowaniem na RGK, dlatego w wariancie podstawowym AWB postanowiono wykorzystać średnią liczbę pacjentów raportowanych z obu źródeł.
  - W celu oszacowania liczby pacjentów w stadium mCRPC posłużono się danymi NFZ dotyczącymi liczby pacjentów otrzymujących terapie enzalutamidem oraz octanem abirateronu (terapię stosowane w mCRPC) w ramach wnioskowanego programu B.56. Do ekstrapolacji danych na kolejne lata, dane dla enzalutamidu oraz abirateronu (AA) zsumowano, po czym dopasowano model regresji logarytmicznej. Liczbę nowych pacjentów leczonych octanem abirateronu i enzalutamidem obliczono jako różnicę między kolejnymi miesiącami, a następnie uzyskane wyniki zsumowano dla każdego roku w celu uniknięcia w oszacowaniach powtarzania się pacjentów kontynuujących leczenie.
  - Następnie określono liczbę pacjentów leczonych w pierwszej linii leczenia mCRPC (przed zastosowaniem chemioterapii) w ramach programu lekowego na podstawie danych NFZ, gdzie prześledzono zmiany zachodzące w kryteriach włączenia do programu na przestrzeni lat 2017-2021 i wyszczególniono liczbę nowych pacjentów otrzymujących leczenie w pierwszej linii. Obliczona pula pacjentów została zdefiniowana jako pacjenci, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.
  - Kolejnym kryterium włączenia chorych do wnioskowanego programu lekowego odpowiadającym populacji docelowej jest obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej i/lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2. Potencjalny udział chorych z mutacją BRCA1/2 określono na podstawie badań odnalezionych w wyniku przeglądu literatury. Uzyskaną liczebność chorych z mutacją BRCA1/2 skorygowano dodatkowo o odsetek pacjentów, u których wykonano badania genetyczne na obecność mutacji BRCA1/2 (obecność u pacjenta mutacji nie jest jednoznaczna ze spełnieniem warunku kwalifikacji do programu lekowego, ponieważ nie u wszystkich pacjentów zostaną wykonane badania genetyczne) oraz skuteczność wykonanego badania genetycznego pod względem wykrywalności mutacji.

b) chorzy, którzy otrzymywali hormonoterapię nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC:

- W celu oszacowania liczebności pacjentów wcześniej leczonych hormonoterapią nowej generacji w stadium nmCRPC i mHSPC wykorzystano raporty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) zawierające liczoną narastająco kwotę refundacji poszczególnych substancji czynnych (apalutamid, enzalutamid i darolutamid) w miesięcznych przedziałach stosowanych w ramach programów lekowych w danym roku kalendarzowym. Następnie obliczono ceny jednostkowe dla apalutamidu i darolutamidu i liczbę ich miligramów zrefundowanych w ramach programu lekowego B.56. Uzyskane wyniki posłużyły do obliczenia liczby pacjentów leczonych daną substancją czynną w miesięcznych przedziałach czasu. W celu ekstrapolacji liczebności pacjentów w rozważanym horyzoncie czasowym do uzyskanych wyników dotyczących liczby pacjentów leczonych poszczególnymi terapiami dopasowano niezależnie krzywe logarytmiczne. Oszacowanie liczby pacjentów leczonych enzalutamidem przeprowadzono na podstawie [redacted], gdzie podano częstości stosowania poszczególnych terapii u pacjentów z nmCRPC.
- Następnie obliczono odsetek wyłącznie nowych pacjentów wśród wszystkich pacjentów leczonych lekami hormonalnymi nowej generacji i odniesiono go do wcześniej obliczonej liczby pacjentów leczonych odpowiednio apalutamidem, enzalutamidem i darolutamidem z powodu nmCRPC lub mHSPC.
- Kolejnym krokiem było określenie liczby pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu hormonalnym nowej generacji na etapie nmCRPC lub mHSPC. W tym celu wykorzystano dane dotyczące częstości występowania progresji choroby w trakcie terapii hormonalnej z badań dla poszczególnych substancji czynnych w stadium nmCRPC lub mHSPC i obliczono średnią ważoną liczbą pacjentów leczonych terapią w danym badaniu.
- W oszacowaniach populacji docelowej uwzględniono także odsetek chorych z mutacją BRCA1/2, u których wykonano badania genetyczne na obecność mutacji oraz skuteczności wykonanego badania genetycznego zgodnie z metodyką przedstawioną wyżej w subpopulacji chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszej hormonoterapii nowej generacji na etapie mCRPC.

Podsumowanie oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania NIR+AAP w podziale na subpopulacje w kolejnych latach horyzontu analizy, przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 32. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszej hormonoterapii nowej generacji na etapie mCRPC, wariant prawdopodobny**

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

Skróty: mCRPC - przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)

**Tabela 33. Oszacowanie liczebności populacji docelowej – chorzy, którzy otrzymywali hormonoterapię nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC, wariant prawdopodobny**

Parametr	2025	2026
Liczba nowych pacjentów leczonych apalutamidem z powodu mHSPC/nmCRPC	■	■
Liczba nowych pacjentów leczonych darolutamidem z powodu nmCRPC	■	■



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

Skróty: mHSPC - przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. metastatic hormone-sensitive prostate cancer); nmCRPC - rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów odległych (z ang. Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer)

Łączna liczebność populacji docelowej (uwzględniająca obie subpopulacje) w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji o refundacji leku Akeega, wynosi kolejno ■■■■■ pacjentów.

#### Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana uwzględnia prognozowaną wielkość udziałów ocenianej interwencji na podstawie stopnia wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym oraz zmiany stopnia wykorzystania dotychczas stosowanych technologii. W celu wyznaczenia powyższej populacji w scenariuszu nowym określono prognozowane udziały produktu leczniczego Akeega mierzone liczbą leczonych pacjentów.

#### Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym – chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszej hormonoterapii nowej generacji na etapie mCRPC:

Do określenia udziałów stosowania hormonoterapii nowej generacji (octan abirateronu, enzalutamid) wykorzystano dane NFZ dla ostatniego okresu sprzed rozszerzenia refundacji enzalutamidu o leczenie pacjentów w stanie nmCRPC. Na podstawie zamieszczonych danych obliczono, że enzalutamid stosowany jest u 73% pacjentów wcześniej nieleczonych hormonoterapią nowej generacji, natomiast terapia octanem abirateronu stosowana jest u 27% pacjentów.

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

#### Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym – chorzy, którzy otrzymywali hormonoterapię nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC:

Ze względu na fakt, iż monoterapia olaparybem stanowi jedyny komparator w populacji chorych wcześniej leczonych hormonoterapią nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC, udział rynkowy tej terapii w scenariuszu istniejącym wyniósł 100%.

#### Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym - chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniejszej hormonoterapii nowej generacji na etapie mCRPC:

U pacjentów wcześniej nieleczonych NGH przyjęto wysokie udziały stosowania schematu NIR+AAP ■■■■■. Udziały terapii obecnie stosowanych będą przejmowane przez lek Akeega w sposób proporcjonalny.

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym – chorzy, którzy otrzymywali hormonoterapię nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC:

Udziały rynkowe ocenianej interwencji i komparatorów w scenariuszu istniejącym i nowym w podziale na subpopulacje podsumowano w tabelach poniżej.

**Tabela 34. Udziały terapii refundowanych w populacji chorych, którzy nie otrzymywali wcześniejszej hormonoterapii nowej generacji na etapie mCRPC – wariant prawdopodobny**

Scenariusz	I rok						II rok					
	niraparyb + AAP		AAP		enzalutamid		niraparyb + AAP		AAP		enzalutamid	
	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.
Istniejący	0%	0	27%	20	73%	56	0%	0	27%	32	73%	89
Nowy	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Skróty: AAP - octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem

**Tabela 35. Udziały terapii refundowanych w populacji chorych, którzy otrzymywali hormonoterapię nowej generacji na etapie nmCRPC i mHSPC – wariant prawdopodobny**

Scenariusz	I rok				II rok			
	niraparyb + AAP		olaparyb		niraparyb + AAP		olaparyb	
	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.	Udziały	L. pacj.
Istniejący	0%	0	100%	4	0%	0	100%	15
Nowy	■	■	■	■	■	■	■	■

Skróty: AAP - octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem

Uwzględniając udziały w rynku oraz wielkość populacji docelowej, oszacowana przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wyniesie łącznie ■ pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowo na tym etapie oszacowań populacyjnych w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla wariantu minimalnego i maksymalnego, zakładające zmiany udziałów w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu nowym. Wartości dotyczące udziałów poszczególnych terapii oraz liczbę pacjentów otrzymujących daną terapię zestawiono w ABW Wnioskodawcy w tabeli 19. i 20., odpowiednio na wariantu minimalnego i maksymalnego.

### Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z uwzględnieniem całkowitych kosztów różniących, zdefiniowanych jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące porównywane technologie medyczne i mające wpływ na wynik końcowy analizy. W AWB wykorzystano model będący częścią analizy ekonomicznej (uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, szczegóły opisano w rozdziale 5.1.2. niniejszej AWA). W modelu wygenerowano poszczególne wyniki obejmujące:

- koszty leków, w tym zużycie oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków;
- koszt przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty kolejnych linii leczenia, związanych z progresją choroby;
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny, analiza podstawowa

Kategorie kosztów	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący [mln PLN]</b>		
Koszt Akeega	■	■
Koszt całkowity	■	■
<b>Scenariusz nowy [mln PLN]</b>		
Koszt Akeega	■	■
Koszt całkowity	■	■
<b>Wydatki inkrementalne [mln PLN]</b>		
Koszt Akeega	■	■
<u>Koszt całkowity</u>	■	■

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze ■ nakładów w wysokości ■ w I roku oraz ■ w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze ■ nakładów w wysokości ■ w I roku oraz ■ w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Akeega (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą ■ natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio ■

Dodatkowo, poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariantcie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem prawdopodobnym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant minimalny i maksymalny, analiza podstawowa

Wariant	z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>		
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■
<b>Koszty refundacji leku Akeega [mln PLN]</b>		
Prawdopodobny	■	■
Minimalny	■	■
Maksymalny	■	■

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [REDAKTOWANE]

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

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz analityczny do oszacowania populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków określone na podstawie założeń Wnioskodawcy przy braku przedstawienia innych dowodów naukowych pozostają niepewne.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komentarz analityczny do wyboru komparatora zamieszczono w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Produkt leczniczy Akeega nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Do obliczenia udziałów rynkowych komparatorów (octan abirateronu, enzalutamid) wykorzystano dane publikowane w sprawozdaniu kwartalnym dla II półrocza 2021 roku, porównano z danymi NFZ pozyskanymi w toku prac analitycznych, przedstawionymi w rozdziale 3.3. Liczebność populacji docelowej niniejszej AWA. Przedstawiona przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi była spójna z pozyskanymi danymi NFZ. Należy jednak podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy liczba zrefundowanych opakowań leku Akeega w wariancie prawdopodobnym wyniesie dla prezentacji leku Akeega 50 mg/500 mg [REDAKTOWANE] w dwuletnim horyzoncie analizy, dla prezentacji leku Akeega 100 mg/500 mg [REDAKTOWANE] w dwuletnim horyzoncie analizy, natomiast we wniosku refundacyjnym wskazano, że wielkość dostaw leku Akeega w przypadku objęcia refundacją wyniesie: dla prezentacji leku Akeega 50 mg/500 mg: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] dla prezentacji leku Akeega 100 mg/500 mg: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

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

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano w UPL zgodnie z ChPL Akeega. Produkty lecznicze, których udział przejmują Akeega, przyjęte w AWB są spójne z technologiami alternatywnymi w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

#### Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej oraz populacji stosującej wnioskowaną technologię po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej w pierwszych dwóch latach obowiązywania decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Akeega (lata 2025-2026) oszacowano w oparciu o dane publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia oraz dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Należy podkreślić, że w przypadku danych KRN Wnioskodawca dysponował danymi dotyczącymi zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce z lat 1999-2019, do których dopasowano model regresji liniowej, po czym ekstrapolowano dane o zachorowalności w kolejnych latach obejmujących horyzont analizy (2020-2028). Powyższe szacunki są spójne z najnowszymi danymi KRN przedstawiającymi zachorowalność na raka gruczołu krokowego w 2021 r.<sup>9</sup>

Nie odnaleziono szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących liczebności populacji ściśle określonej na podstawie przedłożonego wniosku, w tym danych od ekspertów klinicznych, dlatego w opinii analityków Agencji w celu oszacowania liczebności populacji docelowej Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody, należy jednak wziąć pod uwagę poniższe ograniczenia:

#### Dodatkowa pula pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia

Populacją docelową spełniającą kryteria kwalifikacji do leczenia NIR+AAP w ramach UPL są m.in. pacjenci, u których chemioterapia nie jest wskazana. W analizie Wnioskodawcy pacjentów tych zdefiniowano jako chorych, u których nie stosowano wcześniej leczenia finansowanego z katalogu chemioterapii. Należy jednak podkreślić, że nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii nie wyklucza możliwości stosowania chemioterapii w ramach UPL w I linii leczenia mCRPC a następnie stosowania u pacjentów NIR+ AAP w II linii leczenia mCRPC, ponieważ zapisy UPL nie odnoszą się do wcześniejszego zastosowania chemioterapii na etapie leczenia mCRPC.

Biorąc pod uwagę powyższe, w oszacowaniach populacji docelowej nie uwzględniono potencjalnej populacji pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia, kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią.

#### Badania genetyczne na obecność mutacji BRCA

W ramach AWB Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości, [redacted] był wariant związany ze wzrostem liczby wykonanych testów genetycznych w kierunku mutacji BRCA wśród pacjentów. Przeprowadzanie testów genetycznych na obecność mutacji BRCA jest zgodne z algorytmem postępowania u chorych na mCRPC wskazywanym w wytycznych klinicznych, dlatego interpretując wyniki AWB należy mieć na uwadze ryzyko zwiększenia kosztów związanych ze zwiększeniem liczby wykonywanych badań genetycznych, które może być obserwowane przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Akeega.

<sup>9</sup> [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0\\_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf) [dostęp: 28.05.2024 r.]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla produktu leczniczego Akeega Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości (AW) w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów testowanych w AW oraz wyniki inkrementalne AW z uwzględnieniem RSS (wyniki AW dla wariantu bez uwzględnienia RSS znajdują się w rozdziale 9.4.2. AWB Wnioskodawcy). W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego w analizie podstawowej.

**Tabela 40. Założenia oraz wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – wariant prawdopodobny z RSS**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru		Wynik inkrementalny AW, wariant prawdopodobny z RSS [mln PLN]	
				I rok	II rok
<b>Analiza podstawowa, wariant prawdopodobny z RSS</b>	nd	nd	nd	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	■	■
Podanie leku zgodnie z planowanym dawkowaniem	RDI = 87,5%	max	RDI = 100%	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	alter	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	max	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]	min	[REDACTED]	■	■
Oszacowanie czasu leczenia terapii NIR+AAP i AAP na podstawie rPFS	Czas leczenia równy czasowi do zakończenia leczenia	alter	Czas leczenia równy czasowi do progresji choroby potwierdzonej radiologicznie	■	■
Nieuwzględnienie kosztów testowania genetycznego	Koszt testów diagnostycznych = 4 186,5 PLN	min	Koszt testów diagnostycznych = 0 PLN	■	■
Koszt punktu rozliczeniowego + 10%	Średnia cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 r. na podstawie danych NFZ	alter	Wzrost kosztu rozliczenia punktów rozliczeniowych o 10%	■	■
Koszt punktu rozliczeniowego - 10%		alter	Spadek kosztu rozliczenia punktów rozliczeniowych o 10%	■	■
Wykonanie badania genetycznego na obecność mutacji BRCA1/2 u wszystkich pacjentów	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji BRCA1/2: I rok = 40,7%, II rok = 60%	max	Odsetek pacjentów testowanych na obecność mutacji BRCA1/2 = 100%	■	■

Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik analizy wpływu na budżet z p. NFZ, z uwzględnieniem RSS, względem wariantu prawdopodobnego, ma przyjęcie:

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Akeega będącego skojarzeniem dwóch substancji czynnych (niraparyb + octan abirateronu) dostępnych w postaci jednej tabletki powlekanej o mocy 50 mg/500 mg lub 100mg/500 mg. Wnioskowany produkt leczniczy w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC, ang. ang. metastatic castration resistant prostate cancer) i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana, ma być stosowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Akeega dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana. Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Akeega.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący pełne lata kalendarzowe 2025-2026. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu.

Szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na podstawie danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia, Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i danych literaturowych.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze [redacted] nakładów w wysokości [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze [redacted] nakładów w wysokości [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Akeega (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [redacted]

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [redacted]

Realizacja poszczególnych wariantów analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. W ramach AWB Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości,

był wariant związany ze wzrostem liczby wykonanych testów genetycznych w kierunku mutacji BRCA wśród pacjentów. Przeprowadzanie testów genetycznych na obecność mutacji BRCA jest zgodne z algorytmem postępowania u chorych na mCRPC wskazywanym w wytycznych klinicznych, dlatego interpretując wyniki AWB należy mieć na uwadze ryzyko zwiększenia kosztów związanych ze zwiększeniem liczby wykonywanych badań genetycznych, które może być obserwowane przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Akeega.

Dodatkowo, w oszacowaniach populacji docelowej nie uwzględniono potencjalnej populacji pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia, kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków w związku z decyzją o objęciu refundacją leku Akeega (niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu, NIR+AAP), finansowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

W opracowaniu przeanalizowano obowiązujące reguły finansowania leków w poszczególnych kategoriach dostępności refundacyjnej, skupiając się przede wszystkim na preparatach, które wymagają największych nakładów finansowych płatnika publicznego, pod kątem możliwości ich optymalizacji. Horyzont czasowy analizy racjonalizacyjnej jest zgodny z horyzontem przyjętym w analizie wpływu na budżet i obejmuje okres pierwszych dwóch lat od zakładanego wejścia w życie wnioskowanej decyzji (przedział czasowy od 1 stycznia 2025 r. do 31 grudnia 2026 r.). Analiza skupia się wyłącznie na wynikach w perspektywie płatnika publicznego.

Uwzględniając najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia oraz dane refundacyjne NFZ za okres styczeń-grudzień 2023 r., obliczono teoretyczne wysokości uwolnionych środków, wynikających z wprowadzenia zaproponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego.

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z analizy wpływu na budżet (w wariantcie prawdopodobnym bez RSS) oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanego mechanizmu racjonalizacyjnego, przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Oszczędności oszacowane w ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej**

Scenariusz	I rok	II rok
Maksymalne dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet (wariant prawdopodobny bez RSS) [mln PLN]	■	■
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej [mln PLN]	■	■
<b><u>Bilans wydatków</u></b>	■	■

Wskazane w analizie oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 13.05.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: akeega, niraparib.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywną rekomendację, w tym francuskiej agencji HTA (HAS 2023) i ocenę niemieckiej agencji HTA (IQWIG 2024), jedną rekomendację negatywną (HAS 2024) dotyczącą odnowienia zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku w nawiązaniu do poprzedniej pozytywnej rekomendacji HAS 2023 oraz rekomendację pozytywną warunkowo kanadyjskiej agencji HTA (CADTH 2024).

W niemieckiej rekomendacji IQWIG 2024 wyszczególniono 2 subpopulacje pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, ze względu na brak lub stosowanie wcześniejszego leczenia z powodu mCRPC. W ocenie IQWIG dowody na znaczne dodatkowe korzyści ze stosowania leku Akeega w porównaniu z odpowiednimi komparatorami wykazano dla subpopulacji, która nie była wcześniej leczona z powodu mCRPC, natomiast w przypadku chorych, którzy otrzymali już wcześniejsze leczenie z powodu mCRPC nie ma dostępnych danych dla tej grupy pacjentów, które pozwalałyby na ocenę dodatkowych korzyści.

W przypadku stanowiska francuskiej agencji HAS w 2023 r. wydano pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji leku Akeega w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych mężczyzn z mCRPC, którzy nie wykazują objawów lub mają minimalne objawy i posiadają zmiany w genie BRCA1/2 w ramach wcześniejszego dostępu do leku. W rekomendacji wskazano, że rzeczywiste korzyści stosowania leku Akeega są wystarczające, aby uzasadnić stosowanie leku tym wskazaniu. Należy przy tym podkreślić, że okres zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku określono na 12 miesięcy, dlatego HAS w 2024 r. wykonał ponowną ocenę. W świetle nowych dostępnych danych, w tym m.in. istnienia alternatywnej technologii (lek Lynparza), która występuje w formie swobodnego skojarzenia olaparybu z octanem abirateronu, co w porównaniu do leku Akeega pozwala na modulowanie dawki każdego z dwóch powiązanych leków w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, bez zmiany dawki drugiego składnika, komisja HAS zaleciła zaprzestanie autoryzacji wczesnego dostępu do leku Akeega.

W pozytywnej warunkowo rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2024 wskazano, że preparat Akeega powinien być objęty refundacją wyłącznie w celu leczenia pacjentów z mCRPC, u których występują mutacje BRCA, którzy nie byli leczeni inhibitorem ARPi z powodu wcześniejszych stadiów raka prostaty i nie byli poddawani leczeniu mCRPC (z wyjątkiem leczenia trwające krócej niż 4 miesiące octanem abirateronu i prednizonem) lub PARPi. Ponadto warunkiem refundacji leku Akeega jest m.in. obniżenie jego kosztu.

Na stronie internetowej NCPE<sup>10</sup> (zakończenie szybkiej oceny: 11.07.2023 r.) wskazano, że nie zaleca się przeprowadzania pełnej analizy HTA. NCPE rekomenduje, aby lek Akeega nie podlegał refundacji po proponowanej cenie, należy przy tym podkreślić, że w listopadzie 2023 r. w wyniku poufnych negocjacji cenowych wydano pozytywną decyzję dotyczącą refundacji leku we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC) i mutacjami BRCA1/2 (germinalnymi i/lub somatycznymi) w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem.

<sup>10</sup> <https://www.ncpe.ie/niraparib-in-combination-with-abiraterone-acetate-akeega-hta-id-23032/> [13.05.2024 r.]

Dodatkowo na stronie internetowej NICE<sup>11</sup> podano informację, że ocena niraparybu w leczeniu nieleczonego wcześniej mCRPC jest w toku, bez podania spodziewanej daty wydania rekomendacji.

Ponadto niderlandzka agencja HTA Zorginstituut Nederland<sup>12</sup> również jest w trakcie oceny wniosku o refundację niraparybu z octanem abirateronu w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2 (germinalnymi i/lub somatycznymi), u których nie ma klinicznych wskazań do chemioterapii, jednak termin publikacji rekomendacji nie jest obecnie znany.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Akeega**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	<p><u>Pierwsza ocena, wcześniejszy dostęp do leku</u></p> <p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Komisja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie dopuszczenia do refundacji preparatu Akeega (niraparyb + octan abirateronu) we wskazaniu: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych mężczyzn cierpiących na opornego na kastrację raka prostaty z przerzutami (mCRPC), którzy nie wykazują objawów lub mają minimalne objawy i posiadają zmiany w genie BRCA1/2 (zarodkowe i/lub somatyczne).</p> <p>Komisja uważa, że rzeczywiste korzyści ze stosowania leku Akeega są wystarczające, aby uzasadnić stosowanie leku tym wskazaniu.</p> <p>Komitet uważa, że Akeega zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w porównaniu z abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub z prednizolonem w leczeniu mCRPC z mutacjami w genie BRCA1/2 (zarodkowym i/lub somatycznym), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.</p> <p>Zalecany poziom odpłatności w warunkach ambulatoryjnych: 100%.</p> <p>Okres zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku określono na 12 miesięcy.</p>
HAS 2024	<p><u>Ponowna ocena, odnowienie zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku</u></p> <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Komisja HAS zaleca zaprzestanie autoryzacji wczesnego dostępu do leku Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w następującym wskazaniu: „w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych mężczyzn chorych na raka prostaty z przerzutami opornego na kastrację (mCRPC), którzy nie mają objawów lub mają minimalne objawy i posiadają zmiany w genie BRCA1/2 (zarodkowe i/lub somatyczne).</p> <p>W świetle nowych dostępnych danych Komisja HAS uznała, że:</p> <p>Obecnie istnieje odpowiednie leczenie, poprzez włączenie do schematu terapeutycznego leku Lynparza (olaparyb) w formie swobodnego skojarzenia z octanem abirateronu, wskazanym na tym samym etapie strategii terapeutycznej. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) jest stałą kombinacją, która nie pozwala na modulowanie dawki każdego z dwóch powiązanych leków w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych z jednym ze składników, bez zmiany dawki drugiego składnika.</p> <p>Wdrożenie leczenia można obecnie odroczyć w zależności od istnienia odpowiedniego leczenia.</p> <p>Lek ten nie jest już uważany za innowacyjny (w odniesieniu do klinicznie istotnych komparatorów) w zakresie, w jakim ustalono korzyści ze stosowania Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w porównaniu z lekiem porównawczym, który stał się już przestarzały – octanem abirateronu – w odniesieniu do włączenia nowej alternatywy na tym samym etapie strategii terapeutycznej. Komisja odnotowuje również niewielką liczbę wniosków o leczenie w celu uzyskania zezwolenia na wcześniejszy dostęp do preparatu Akeega od czasu jego dostępności w porównaniu z potencjalną liczbą pacjentów objętych tym wskazaniem.</p>
IQWiG 2024	<p>Lek Akeega stosuje się w leczeniu:</p> <p>a) Dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC) i mutacjami BRCA1/2 (germinalnymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana i którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu mCRPC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiednia terapia porównawcza obejmuje octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, enzalutamid, olaparyb w monoterapii lub olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem lub prednizolonem, każdy w zależności od statusu dopuszczenia. W celu oceny korzyści firma farmaceutyczna przedstawiła dane z randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy MAGNITUDE, w którym porównano niraparyb+octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. Jeśli chodzi o punkt końcowy dot. przeżycia całkowitego, stwierdzono wyraźną przewagę niraparybu+octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem. Jednak w przypadku tego punktu końcowego nastąpiła modyfikacja efektu leczenia dla podgrupy stosującej wcześniejszą chemioterapię zawierającą taksany. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię zawierającą taksany, nie ma żadnych przesłanek na temat dodatkowych korzyści ze stosowania niraparybu + octan abirateronu + P w porównaniu z octanem abirateronu + P. W przypadku niedokrwistości będącej wynikiem leczenia (ciężkie AE) istnieje statystycznie istotna różnica na niekorzyść niraparybu + octan abirateronu + P. Istnieje przesłanka, że niraparyb + octan abirateronu + P powoduje większą szkodliwość w porównaniu z octanem abirateronu + P.</li> </ul>

<sup>11</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11114> [13.05.2024 r.]

<sup>12</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-niraparib-abirateron-akeegar> [13.05.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowych korzyści ze stosowania niraparybu/octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem: Istnieją dowody na znaczne dodatkowe korzyści dla pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii zawierającej taksany, natomiast nie udowodniono z dodatkowych korzyści w przypadku pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię zawierającą taksany.</li> <li>b) Dorosłych z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC) i mutacjami BRCA1/2 (germinalnymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana i którzy otrzymali już wcześniejsze leczenie z powodu mCRPC.</li> <li>• Odpowiednia terapia porównawcza obejmuje dostosowany do potrzeb pacjenta dobór octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, enzalutamidem i olaparybem w monoterapii, w zależności od statusu zatwierdzenia i biorąc pod uwagę poprzednią terapię. Nie ma dostępnych danych dla tej grupy pacjentów, które pozwalałyby na ocenę dodatkowych korzyści.</li> <li>• Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowych korzyści ze stosowania niraparybu+octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą: Nie udowodniono dodatkowej korzyści.</li> </ul>
CADTH 2024	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b></p> <p>Wskazanie:</p> <p>Z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami opornym na kastrację (mCRPC) z mutacją BRCA (w linii zarodkowej i/lub somatycznej), u których nie występują objawy/lagodne objawy i u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do leczenia:</p> <p>Preparat Akeega powinien być objęty refundacją wyłącznie w celu leczenia pacjentów z mCRPC, u których występują mutacje BRCA, którzy nie byli leczeni inhibitorem szlaku receptora androgenowego (ARPi) z powodu wcześniejszych stadiów raka prostaty i nie byli poddawani leczeniu obejmującemu cały organizm z powodu mCRPC (z wyjątkiem leczenia trwającego krócej niż 4 miesiące octanem abirateronu i prednizonem) lub inhibitorem polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARPi) w leczeniu mCRPC. Ponadto pacjenci powinni być w dobrym ogólnym stanie zdrowia.</p> <p>Warunki refundacji:</p> <p>Lek Akeega powinien być refundowany wyłącznie w przypadku, gdy jest przepisywany przez klinicystę mającego doświadczenie w leczeniu raka prostaty za pomocą ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej i jeśli koszt leku Akeega zostanie obniżony. Lek Akeega nie powinien być refundowany w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.</p> <p>Powody wydania rekomendacji przez CADTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dowody z badania klinicznego wykazały, że lek Akeega opóźnia postęp choroby lub śmierć u pacjentów z mCRPC w porównaniu z placebo i octanem abirateronu z prednizonem.</li> <li>• Akeega zaspokaja potrzeby pacjentów w zakresie opóźnienia postępu choroby lub śmierci, a także może opóźnić pogorszenie objawów choroby i postęp bólu.</li> <li>• W oparciu o ocenę dowodów ekonomicznych przeprowadzoną przez CADTH, Akeega nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. Dlatego konieczna jest obniżka ceny.</li> <li>• Rzeczywisty wpływ na budżet jest niepewny ze względu na potencjalne różnice w definicji braku kwalifikacji do rozpoczęcia chemioterapii wśród zainteresowanych stron.</li> </ul>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ; HAS – Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

## 9. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Eksperti kliniczni

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

### Uwagi analityków Agencji

#### Kryteria włączenia

W kryteriach wyłączenia z programu, w ramach punktu nr 1 „progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów” błędnie dokonano numeracji drugiego w kolejności podpunktu - zamiast litery „a)” należało by zastosować literę „b)”.

W punkcie nr 5 kryteriów włączenia do leczenia NIR +AAP nie zamknięto pogrubionego poniżej nawiasu: „niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (**z** wyjątkiem pacjentów, którzy kontynuują leczenie mCRPC rozpoczęte maksymalnie 4 miesiące wstecz, o ile w trakcie leczenia pacjent nie doznał progresji choroby (nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, chyba że występują wskazania kliniczne do ich wykonania)”.

Punkt 9) kryteriów włączenia, tj.: „u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej” proponuje się przenieść do informacji dot. dawkowania leku. Dodatkowo w ChPL Akeega wskazano, iż:

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

Analitycy sugerują zdefiniowanie w ramach PL zapisu: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii” stanowiącego kryterium włączenia do terapii za pomocą NIR+AAP. W obecnym brzmieniu może on podlegać subiektywnym interpretacjom.

Uwagi dotyczące różnic w populacji docelowej definiowanej przez kryteria kwalifikacji do UPL, a populacją włączoną do badania MAGNITUDE przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji” niniejszej AWA”.

#### Dawkowanie

W UPL zawarto zapis: „Niedopuszczalne (literówka -przy. analityka Agencji) jest zastosowanie niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu przy użyciu dwóch oddzielnych (literówka -przy. analityka Agencji) tabletek (tabletki zawierającej niraparyb i osobno tabletki zawierającej octan abirateronu)”. Należy wskazać, iż dane stwierdzenie nie ma podstaw klinicznych (w badaniu rejestracyjnym MAGNITUDE niraparyb i abirateron były stosowane w postaci dwóch oddzielnych tabletek). Dodatkowo można wskazać, że w wytycznych NCCN 2024 zaznaczono: abirateron w postaci drobnocząsteczkowej (ang. fine-particle formulation) można podawać z niraparybem w monoterapii jako substytut tabletek zawierających niraparyb i abirateron [kategoria 2B].

#### Monitorowanie leczenia

Przedłożony wraz ze Zleceniem MZ program lekowy nie w pełni odpowiada ChPL Akeega. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Porównanie zapisów UPL względem ChPL Akeega**

ChPL Akeega	Program lekowy	Komentarz analityka Agencji
Zalecana obserwacja Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia. Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie	2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa (...) 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia kabazytakselem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia kabazytakselem); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	W ChPL Akeega zawarto zapisy, które wskazują na konieczność monitorowania AIAT, AspAT i bilirubiny. W UPL przy punktach dot. tych parametrów nie wskazano NIR+AAP.

przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (...), przed wznowieniem regularnego monitorowania.	(w przypadku leczenia kabazytakselem (...)).	
Potas w surowicy powinien być monitorowany co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia (.).	-	W UPL nie odniesiono się do możliwości monitorowania potasu w surowicy.
Badanie pełnej morfologii krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie monitorować co miesiąc przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc przez pozostały okres leczenia, w celu monitorowania istotnych klinicznie zmian jakiegokolwiek parametru hematologicznego (...).	Badania laboratoryjne wykonuje się: (...) morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem, niraparybem + octanem abirateronu).	Można rozważyć szczegółowe wskazanie w UPL częstości wykonywania badań pełnej morfologii krwi zalecanej w ChPL Akeega
Kontrola ciśnienia krwi powinna odbywać się co tydzień przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia.	-	W UPL nie odniesiono się do możliwości monitorowania ciśnienia krwi.

W ramach badań dotyczących monitorowania skuteczności leczenia, jako wskaźniki skuteczności terapii, których istnieje możliwość określenia przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, wskazano m.in.: „całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS)”. Biorąc pod uwagę, iż lekarz prowadzący nie zawsze nadzoruje terapię do zgonu pacjenta, zasadnym wydaje się, aby raportować czas wystąpienia progresji choroby oraz datę zgonu. Na podstawie tych danych oraz danych dotyczących zgonu pacjenta pochodzących z innych źródeł możliwe jest w pełni określenie kwestii dot. przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby.







## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.03.2024 r., znak PLR.4500.2120.2023.14.MKO, PLR.4500.2121.2023.16.MKO (data wpłynięcia do AOTMiT 11.03.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 100 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122459;
- Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 50 mg/500 mg, 56, tabl., GTIN: 05413868122442;

w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

### Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (C61 Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) stanowi 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. W 2019 r. standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 48,9/100 000 (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków), a współczynnik umieralności 13,8/100 000 (5618 zgonów - 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory u mężczyzn). Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. r.ż. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Częstość występowania postaci utajonej (wykrywanej autopsyjnie) jest zbliżona na całym świecie.

Chorzy z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego zwykle nie mają objawów lub odczuwają dolegliwości typowe dla łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, uczucie niepełnego wypróżnienia, wąski strumień moczu). Sporadycznie spotyka się krwinkomocz. W zaawansowanym stadium choroby mogą wystąpić objawy związane z obecnością przerzutów (najczęściej ból kostny).

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

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono Octan abirateronu (w skojarzeniu z prednizolonem lub prednizonem, AAP), Enzalutamid (ENZ) oraz Olaparyb w monoterapii (OLA) (u pacjentów otrzymujących nowoczesną hormonoterapię na etapie mHSPC [apalutamid] lub nmCRPC [apalutamid, darolutamid, enzalutamid]). Wskazane technologie są rekomendowane w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz finansowane ze środków publicznych w Polsce.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, w ramach programu lekowego.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

W ramach porównania NIR+AAP vs PBO+AAP przedstawiono wyniki podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania II fazy – badanie MAGNITUDE, gdzie porównano bezpośrednio NIR+AAP vs PBO+AAP (uwzględniono wyniki dla podgrupy z mutacją BRCA).

W badaniu MAGNITUDE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, definiowanego jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, w populacji pacjentów z mutacją BRCA.

Wnioskodawca zaznacza, iż dla analizy metodą ważonego cenzurowania odwrotnego prawdopodobieństw (ang. Inverse-Probability-of-Censoring Weighting, IPCW), która zgodnie z protokołem badania mogła zostać przeprowadzona w przypadku przejścia dużej liczby pacjentów w grupie placebo na lek należący do tej samej

klasy co niraparyb, w celu oszacowania rzeczywistego wpływu leczenia na OS. Wyniki analizy IPCW dla drugiej analizy interim wskazują na przewagę NIR+AAP względem PBO+AAP. Przeprowadzono dodatkowo analiza wieloczynnikowa również wskazuje na przewagę NIR+AAP względem PBO+AAP.

W badaniu MAGNITUDE w grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP, wykazano istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby [HR (95% CI): 0,53 (0,36; 0,79),  $p = 0,0014$ ] – wynik dla pierwszej analizy interim, ocena centralna. Centralna ocena rPFS w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

W związku z hierarchicznym testowaniem drugorzędowych punktów końcowych w badaniu MAGNITUDE [nie osiągnięto przyjętej granicy istotności statystycznej ( $P=0,0001$ )], należy wskazać, iż różnice dla punktów końcowych: czas do progresji objawów (TSP), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (TCC), czas do progresji PSA (TPSA) osiągnęły wyłącznie nominalnie istotność statystyczną wskazującą na przewagę NIR+AAP nad PBO+AAP.

Ocenę odpowiedzi na leczenie (ORR) przeprowadzono w populacji pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stwierdzono chorobę mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1. W badaniu MAGNITUDE odnotowano wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie grupie przyjmującej NIR+AAP w porównaniu do grupy przyjmującej PBO+AAP.

W badaniu MAGNITUDE nie odnotowano różnic w zakresie punktów końcowych związanych z jakością życia między analizowanymi grupami.

#### Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ)

NIR + AAP porównano z enzalutamidem (ENZ) za pomocą metaanalizy sieciowej NMA, do której włączono 7 badań. Dla większości punktów końcowych konieczne było porównanie przez dwa punkty łączące, PBO+AAP i PBO, natomiast dla niektórych dostępne było również porównanie przez jeden wspólny komparator: PBO+AAP.

Wyniki przedstawionej NMA wskazują na przewagę NIR+AAP na ENZ w zakresie przeżycia całkowitego HR(95% CrI) = 0,77 (0,52; 1,14); rPFS w ocenie lokalnej HR(95% CrI) = 0,77 (0,51; 1,17) oraz w czasie do progresji PSA HR(95% CrI) = 0,68 (0,04; 12,03). Natomiast dla punktów końcowych: rPFS w ocenie lokalnej HR(95% CrI) = 1,24 (0,79; 1,96); czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami HR(95% CrI) = 1,04 (0,64; 1,70); odpowiedź na leczenie HR(95% CrI) = 0,19 (0,06; 0,59) oraz punkty końcowe związane z jakością życia wskazują brak przewagi NIR+AAP nad ENZ.

#### Porównanie (NIR+AAP vs OLA)

W AWA odstąpiono od przedstawienia wyników uzyskanych w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo NIR + AAP oraz olaparybu, przychylając się do analizy Wnioskodawcy należy stwierdzić, iż populacje włączone do badań dla ww. leków różniły się istotnie pod względem wcześniej stosowanego leczenia raka gruczołu krokowego: W kohorcie A badania PROfound zdecydowana większość pacjentów otrzymywała olaparyb jako leczenie  $\geq 2$  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. 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). Formalnie Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania NIR + AAP vs OLA w ramach uzupełnień analizy względem wymagań minimalnych.

### **Bezpieczeństwo**

#### Porównanie bezpośrednie (NIR+AAP vs PBO+AAP)

Wnioskodawca wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowano w całej populacji HRR+.

W grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,03 (95% CI: 1,00; 1,06),  $p = 0,0229$ , NNH = 36, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs): RR = 1,53 (95% CI: 1,20; 1,96),  $p = 0,0007$ , NNH = 7. Znamienne statystycznie częściej w grupie NIR+AAP raportowano zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAEs) związane z leczeniem, odpowiednio RR = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,56),  $p < 0,0001$ , NNH = 5.

TEAEs w grupie interwencji istotnie częściej prowadziły do redukcji dawki leku: RR = 5,35 (95% CI: 2,58; 11,10),  $p < 0,0001$ , NNH = 7, czasowego wstrzymania leczenia, RR = 1,81 (95% CI: 1,41; 2,32),  $p < 0,0001$ , NNH = 5, lub trwałego zakończenia leczenia: RR = 2,77 (95% CI: 1,55; 4,95),  $p = 0,0006$ , NNH = 9.

Najczęstszymi AEs skutkującymi czasowym przerwaniem leczenia lub redukcją dawki NIR/PBO była niedokrwistość oraz inne schorzenia hematologiczne (małopłytkowość i neutropenia).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zgonów w trakcie leczenia, w tym zgonów z powodu TEAEs związanych z leczeniem, natomiast zgony spowodowane TEAEs ogólnie raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP, RR = 2,19 (95% CI: 1,06; 4,51), p = 0,0336, NNH = 18.

Do najczęściej odnotowanych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie NIR+AAP w porównaniu do PBO+AAP należały: niedokrwistość (50,0% vs 22,7%), nadciśnienie (33,0% vs 22,3%) i zaparcia (33,0% vs 15,6%).

179 osób (84,4%) w grupie NIR+AAP i 136 osób (64,5%) w grupie PBO+AAP miało co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. Adverse Event of Special Interest, AESI) bez względu na stopień nasilenia, co wiązało się z istotnie statystycznie częstszymi AESI dowolnego stopnia w grupie NIR+AAP niż w grupie PBO+AAP.

#### Porównanie pośrednie (NIR+AAP vs ENZ)

W ramach NMA Wnioskodawca wykorzystał wyniki oceny bezpieczeństwa zaprezentowane w całej populacji HRR+.

Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne zwiększenie, względem ENZ, ryzyka występowania następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych:

- SAEs: OR = 2,18 (95% CI: 1,31; 3,63),
- AEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 2,52 (95% CrI: 1,10; 5,80),
- zakończenie leczenia z powodu AEs: OR = 4,50 (95% CI: 2,01; 10,41).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (NIR+AAP vs ENZ) w ryzyku występowania następujących kategorii zdarzeń:

- AEs ogółem: RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,05); p = 0,4042 [analiza metodą Buchera],
- zgony z powodu AEs: OR = 2,95 (95% CI: 0,97; 9,35).

Dla większości poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie różnice zaobserwowane pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie (nadciśnienie tętnicze bez względu na stopień nasilenia oraz  $\geq 3$  stopnia; podwyższona aktywność ALT 3-4 stopnia; zmęczenie bez względu na stopień nasilenia). Podczas stosowania ocenianej interwencji (NIR+AAP) odnotowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania:

- hipokaliemii (bez względu na stopień nasilenia): OR = 10,81 (95% CrI: 2,86; 56,10),
- zaparcie (bez względu na stopień nasilenia): OR = 4,53 (95% CrI: 1,29; 17,39).

## Ocena biorównoważności

W ChPL Akeega wskazano, iż pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (ang. area under the curve, AUC) i  $C_{max}$  (maksymalne stężenie w surowicy) są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg / 500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników.

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

Powyższe znalazło odzwierciedlenie w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leku Akeega, gdzie zawarto zapis: *Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (...), przed wznowieniem regularnego monitorowania.*

## Główne ograniczenia

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia NIR+AAP w porównaniu z komparatorem (AAP) w populacji docelowej raportu – badanie MAGNITUDE. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (niraparyb + AAP) z pozostałymi komparatorami (enzalutamid, olaparyb w monoterapii) w docelowej populacji chorych, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.”;
- Niektóre dane z badania MAGNITUDE pochodzą ze źródeł nieopublikowanych, udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny
- W badaniu MAGNITUDE, autorzy podali, że w większości wyjściowe cechy kliniczne pacjentów były porównywalne pomiędzy grupami, jednak zaobserwowali częstsze występowanie przerzutów do narządów wewnętrznych i kości oraz gorszy stan sprawności (ECOG 1) w grupie NIR+AAP.
- Populacja badania MAGNITUDE nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej, zdefiniowanej przez zapisy uzgodnionego programu lekowego (UPL). UPL pozwala na leczenie produktem leczniczym Akeega w szerszej populacji pacjentów niż populacja, która została włączona do badania MAGNITUDE, tj. o pacjentów:
  - w stanie sprawności 2 wg ECOG (do badania MAGNITUDE włączano pacjentów w stanie sprawności 0-1 wg ECOG)
  - którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC stosowali chemioterapię (z badania MAGNITUDE wykluczano pacjentów stosujących uprzednio chemioterapię opartą na taksanach we wskazaniu mCRPC).
- Kryteria włączenia i wykluczenia do badania MAGNITUDE nie odnosiły się do kwestii braku wskazań do chemioterapii. Powyższy zapis we wskazaniu rejestracyjnym został dodany na etapie procesu rejestracyjnego przez EMA, co znalazło odzwierciedlenie w zapisach UPL w postaci kryterium: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii”.
- W ramach protokołu badania MAGNITUDE wskazano, iż pomiary punktów końcowych raportowanych przez pacjentów będą dokonywane za pomocą skal/kwestionariuszy: BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L i PRO-CTCAE (tylko w języku angielskim w USA). W analizie Wnioskodawcy oraz [redacted] nie przedstawiono wyników pomiaru jakości życia za pomocą EQ-5D-5L i PRO-CTCAE. Nie podano przyczyny brak przedstawienia ww. wyników
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności rzeczywistej NIR+AAP. Powyższe wynika najprawdopodobniej z niedawnej rejestracji leku.
- 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.

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

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (schemat NIR+AAP) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

Porównanie między wnioskowaną interwencją a terapią octanem abirateronu lub enzalutamidem wykonano w analizie ekonomicznej przeprowadzonej w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Porównanie wnioskowanej interwencji z leczeniem olaparybem wykonano w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb) z uwzględnieniem RSS wykazują, że w perspektywie dwóch lat stosowania leczenia schematem NIR+AAP koszty ponoszone przez płatnika publicznego

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (NIR+AAP vs olaparyb) w wariancie bez uwzględnienia RSS wskazują analogicznie do wariantu uwzględniającego RSS,

Wyniki analizy inkrementalnej uwzględniającej RSS wskazują, iż zastosowanie terapii niraparyb + AAP wiązało się ze [redacted] PLN w porównaniu z AAP oraz o [redacted] PLN w porównaniu z enzalutamidem. Jednocześnie leczenie NIR+AAP przyczynia się do uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w postaci 1,58 LY w porównaniu z AAP i 1,58 LY z enzalutamidem, a także w przeliczeniu na QALY - kolejno 1,16 i 1,04.

Z uwagi na przedstawienie w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi schematu NIR+AAP nad AAP (z zakresie rPFS) **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.**

Dla pacjentów, u których OLA byłby odpowiednim komparatorem (zastosowanie NHA na wcześniejszym etapie leczenia niż w ramach mCRPC) **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.** Należy wskazać, iż oszacowana przez Wnioskodawcę CZN dla porównania z OLA odpowiada kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Akeega będącego skojarzeniem dwóch substancji czynnych (niraparyb + octan abirateronu) dostępnych w postaci jednej tabletki powlekanej o mocy 50 mg/500 mg lub 100mg/500 mg. Wnioskowany produkt leczniczy w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

<sup>13</sup> 190 380 PLN/QALY

(mCRPC, ang. metastatic castration resistant prostate cancer) i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana, ma być stosowany w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Akeega dotyczącym leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC i mutacjami genu BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi), u których chemioterapia nie jest wskazana. Biorąc pod uwagę złożone kryteria włączenia pacjentów do UPL, populacja docelowa obejmuje węższą populację niż zarejestrowana i określona w ChPL Akeega.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący pełne lata kalendarzowe 2025-2026. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie ocenianej technologii medycznej w nowej, odrębnej grupie limitowej w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu.

Szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej oparto na podstawie danych pochodzących z Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia, Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) i danych literaturowych.

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze [redacted] nakładów w wysokości [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ w wariantcie z uwzględnieniem RSS;
- będzie związane ze [redacted] nakładów w wysokości [redacted] w I roku oraz [redacted] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie Akeega (tylko koszt leku stosowanego w analizowanym wskazaniu) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z RSS wyniosą [redacted] natomiast w wariantcie bez RSS odpowiednio [redacted]

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie najbardziej prawdopodobnym. Objęcie refundacją produktu leczniczego Akeega w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [redacted]

Realizacja poszczególnych wariantów analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego. W ramach AWB Wnioskodawca wykonał analizę wrażliwości,

[redacted] wariant związany ze wzrostem liczby wykonanych testów genetycznych w kierunku mutacji BRCA wśród pacjentów. Przeprowadzanie testów genetycznych na obecność mutacji BRCA jest zgodne z algorytmem postępowania u chorych na mCRPC wskazywanym w wytycznych klinicznych, dlatego interpretując wyniki AWB należy mieć na uwadze ryzyko zwiększenia kosztów związanych ze zwiększeniem liczby wykonywanych badań genetycznych, które może być obserwowane przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Akeega.

Dodatkowo, w oszacowaniach populacji docelowej nie uwzględniono potencjalnej populacji pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia, kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

W kryteriach wyłączenia z programu, w ramach punktu nr 1 „progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów” błędnie dokonano numeracji drugiego w kolejności podpunktu - zamiast litery „a)” należało by zastosować literę „b)”.

W punkcie nr 5 kryteriów włączenia do leczenia NIR +AAP nie zamknięto pogrubionego poniżej nawiasu: „niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy kontynuują leczenie mCRPC rozpoczęte maksymalnie 4 miesiące wstecz, o ile w trakcie leczenia pacjent nie doznał progresji choroby (nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, chyba że występują wskazania kliniczne do ich wykonania)”.

Punkt 9) kryteriów włączenia, tj.: „u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej” proponuje się przenieść do informacji dot. dawkowania leku. Dodatkowo w ChPL Akeega wskazano, iż:

*Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, chociaż należy prowadzić ścisłe monitorowanie zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa*

*przy umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na niraparyb. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek poddawanych hemodializie, produkt Akeega może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko wtedy, gdy korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem, a pacjent powinien być dokładnie monitorowany pod kątem czynności nerek i działań niepożądanych.*

Analicyści sugerują zdefiniowanie w ramach PL zapisu: „nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii” stanowiącego kryterium włączenia do terapii za pomocą NIR+AAP. W obecnym brzmieniu może on podlegać subiektywnym interpretacjom.

Uwagi dotyczące różnic w populacji docelowej definiowanej przez kryteria kwalifikacji do UPL, a populacją włączoną do badania MAGNITUDE przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji” niniejszej AWA”.

W UPL zawarto zapis: „Niedopuszczalne (literówka -przyp. analityka Agencji) jest zastosowanie niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu przy użyciu dwóch oddzielnych (literówka -przyp. analityka Agencji) tabletek (tabletki zawierającej niraparyb i osobno tabletki zawierającej octan abirateronu)”. Należy wskazać, iż dane stwierdzenie nie ma podstaw klinicznych (w badaniu rejestracyjnym MAGNITUDE niraparyb i abirateron były stosowane w postaci dwóch oddzielnych tabletek). Dodatkowo można wskazać, że w wytycznych NCCN 2024 zaznaczono: abirateron w postaci drobnocząsteczkowej (ang. fine-particle formulation) można podawać z niraparybem w monoterapii jako substytut tabletek zawierających niraparyb i abirateron [kategoria 2B].

Przedłożony wraz ze Zleceniem MZ program lekowy nie w pełni odpowiada ChPL Akeega.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono pozytywne rekomendacje, w tym francuskiej agencji HTA (HAS 2023) i ocenę niemieckiej agencji HTA (IQWIG 2024), jedną rekomendację negatywną (HAS 2024) dotyczącą odnowienia zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku w nawiązaniu do poprzedniej pozytywnej rekomendacji HAS 2023 oraz rekomendację pozytywną warunkowo kanadyjskiej agencji HTA (CADTH 2024).

W niemieckiej rekomendacji IQWIG 2024 wyszczególniono 2 subpopulacje pacjentów z mCRPC i mutacjami BRCA1/2, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, ze względu na brak lub stosowanie wcześniejszego leczenia z powodu mCRPC. W ocenie IQWIG dowody na znaczne dodatkowe korzyści ze stosowania leku Akeega w porównaniu z odpowiednimi komparatorami wykazano dla subpopulacji, która nie była wcześniej leczona z powodu mCRPC, natomiast w przypadku chorych, którzy otrzymali już wcześniejsze leczenie z powodu mCRPC nie ma dostępnych danych dla tej grupy pacjentów, które pozwalałyby na ocenę dodatkowych korzyści.

W przypadku stanowiska francuskiej agencji HAS w 2023 r. wydano pozytywną rekomendację dotyczącą refundacji leku Akeega w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych mężczyzn z mCRPC, którzy nie wykazują objawów lub mają minimalne objawy i posiadają zmiany w genie BRCA1/2 w ramach wcześniejszego dostępu do leku. W rekomendacji wskazano, że rzeczywiste korzyści stosowania leku Akeega są wystarczające, aby uzasadnić stosowanie leku tym wskazaniu. Należy przy tym podkreślić, że okres zezwolenia na wcześniejszy dostęp do leku określono na 12 miesięcy, dlatego HAS w 2024 r. wykonał ponowną ocenę. W świetle nowych dostępnych danych, w tym m.in. istnienia alternatywnej technologii (lek Lynparza), która występuje w formie swobodnego skojarzenia olaparybu z octanem abirateronu, co w porównaniu do leku Akeega pozwala na modulowanie dawki każdego z dwóch powiązanych leków w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, bez zmiany dawki drugiego składnika, komisja HAS zaleciła zaprzestanie autoryzacji wczesnego dostępu do leku Akeega.

W pozytywnej warunkowo rekomendacji kanadyjskiej CADTH 2024 wskazano, że preparat Akeega powinien być objęty refundacją wyłącznie w celu leczenia pacjentów z mCRPC, u których występują mutacje BRCA, którzy nie byli leczeni inhibitorem ARPi z powodu wcześniejszych stadiów raka prostaty i nie byli poddawani leczeniu mCRPC (z wyjątkiem leczenia trwające krócej niż 4 miesiące octanem abirateronu i prednizonem) lub PARPi. Ponadto warunkiem refundacji leku Akeega jest m.in. obniżenie jego kosztu.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

**Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>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).</p> <p>W badaniu MAGNITUDE w przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto granicy istotności statystycznej (<math>P=0,0001</math>). 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.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazuje, iż: „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.”.</p> <p>W opinii analityków Agencji, zgodnie z hierarchicznym testowaniem drugorzędowych punktów końcowych, nie można mówić o istotności statystycznej wyników dla wskazanych punktów końcowych.</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>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).</p> <p>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.</p> <p>Dodatkowo Agencja zwraca uwagę, iż w ramach CUA (dla porównania NIR+AAP vs ENZ) należy uwzględnić jak najszerszy zestaw wyników z przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, który kompleksowo uwzględniłby określone w AKL Wnioskodawcy wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa.</p>	NIE	<p>Odpowiedni komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy”</p> <p>Nie odniesiono się do wykorzystania w CUA wszystkich wyników z przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.</p>
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: W modelu dane dot. bezpieczeństwa dla porównania NIR+AAP vs ENZ należy określić na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej przedstawionej w AKL Wnioskodawcy. W modelu Wnioskodawcy określono wyniki bezpieczeństwa ENZ na podstawie wyników ramienia AAP 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+AAP vs OLA).</p> <p>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</p>	NIE	<p>Wnioskodawca wskazuje, że; Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w ramieniu ENZ oparto o założenie o jednakowym bezpieczeństwie terapii enzalutamidem oraz octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizolem lub prednizolonem</p> <p>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</p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
zdarzeń niepożądanych na podstawie wyników badań włączonych do AKL Wnioskodawcy.		założenia o jednakowych wynikach bezpieczeństwa ENZ i AAP jest zasadne.
<p>W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej pominięto istotny parametr modelu (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie testowano wariantu analizy, w którym przyjęto by brak różnic w OS, rPFS i TTTD dla porównania NIR+AAP vs ENZ. Nie testowano także wariantu analizy, w którym przyjęto by brak różnic w OS dla porównania NIR+AAP vs AAP. 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).</p>	NIE	-
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach oszacowań populacji docelowej nie uwzględniono pacjentów, u których w I linii leczenia mCRPC była stosowana chemioterapia.</p>	NIE	Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne

<b>Badanie MAGNITUDE</b>	<p>Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, Lee JY, Small EJ, Pereira de Santana Gomes AJ, Roubaud G, Saad M, Zurawski B, Sakalo V, Mason GE, Francis P, Wang G, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Sandhu S. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41(18):3339-3351.</p> <p>Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, Castro E, Roubaud G, Pereira de Santana Gomes AJ, Small EJ, Rathkopf DE, Gurney H, Jung W, Mason GE, Dibaj S, Wu D, Diorio B, Urtishak K, Corral AD, Francis P, Kim W, Efstathiou E. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the random-ized phase III MAGNITUDE trial. <i>Ann Oncol</i> 2023; 34(9):772-782.</p> <p>Chi K N N, Castro E, Attard G, Smith M R, Sandhu S K, Efstathiou E, Roubaud G, Small E J J, Gomes A J P D S, Rathkopf D, Saad M, Gurney H P, Jung W, Mason G E, Dibaj S, Wu D, Diorio B, Lopez-Gitlitz A, Kim W, Olmos D. LBA85 Niraparib (NIRA) with abiraterone acetate plus prednisone (AAP) as first-line (1L) therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Three-year update and final analysis (FA) of MAGNITUDE. <i>Annals of Oncology</i> 2023; 34:S1326. DOI:<a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.087">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.087</a></p> <p>Protokół badania: <a href="https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT03748641/Prot_000.pdf">https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT03748641/Prot_000.pdf</a> [dostęp: 29.05.2024 r.]</p> <p>Plan statystyczny badania: <a href="https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT03748641/SAP_001.pdf">https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/41/NCT03748641/SAP_001.pdf</a> [dostęp: 29.05.2024 r.]</p>
------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AUA/SUO 2023</b>	Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). <i>J Urol.</i> 2023 Jun;209(6):1082-1090.
<b>CADTH 2024</b>	Canadian Journal of Health Technologies CADTH Reimbursement Recommendation Niraparib and Abiraterone Acetate (Akeega) Indication: With prednisone or prednisolone for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious BRCA mutated (germline and/or somatic) mCRPC, who are asymptomatic/mildly symptomatic, and in whom chemotherapy is not clinically indicated Sponsor: Janssen Inc. Final recommendation: Reimburse with conditions Recommendation February 2024 Volume 4 Issue 2. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/2024/PC0326AkeegaFinalRecommendation.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/2024/PC0326AkeegaFinalRecommendation.pdf</a> [dostęp: 13.05.2024 r.]
<b>EAU 2024</b>	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
<b>ESMO 2023</b>	Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: <a href="mailto:clinicalguidelines@esmo.org">clinicalguidelines@esmo.org</a> . Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. <i>Ann Oncol.</i> 2023;34(6):557-563.
<b>HAS 2023</b>	Haute Autorité de Santé SUMMARY niraparib/abiraterone acetate AKEEGA 50 mg/500 mg and 100 mg/500 mg, film-coated tablet First assessment Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 25 October 2023. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3477883/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3477883/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate</a> [dostęp: 13.05.2024 r.]
<b>HAS 2024</b>	Haute Autorité de Santé AVIS SUR LES MEDICAMENTS niraparib/acétate d'abiraterone AKEEGA 50 mg/ 500 mg, 100 mg/500 comprimé pelliculé Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516751/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516751/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate</a> [dostęp: 13.05.2024 r.]
<b>IQWiG 2024</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Kurzfassung der Nutzenbewertung Dossierbewertung A23-107 Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom) Version 1.0 09.02.2024 r. <a href="https://www.iqwig.de/download/a23-107_niraparib-abirateronacetat_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a23-107_niraparib-abirateronacetat_kurzfassung_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf</a> [dostęp: 13.05.2024 r.]
<b>NCCN 2024</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 4.2024 — May 17, 2024.
<b>PTOK/PTU 2023</b>	Wysocki P., Chłosta P., Antoniewicz A. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 2023.

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Akeega</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Akeega. Data ostatniej aktualizacji: 02 czerwca 2023 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akeega-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/akeega-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 17.05.2024 r.]
<b>AWA Xtandi OT.423.1.45.2023</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.1.45.2023. Data ukończenia: 8 lutego 2024 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/135/AWA/135_AWA_OT.423.1.45.2023_Xtandi_08.02.2024_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/135/AWA/135_AWA_OT.423.1.45.2023_Xtandi_08.02.2024_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 17.05.2024 r.]
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów <a href="http://onkologia.org.pl/">http://onkologia.org.pl/</a> [dostęp: 24.01.2024 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.1. Ostatnia aktualizacja dnia 24 listopada 2023 r.
- Załącznik 2. Analiza Kliniczna. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.1. Ostatnia aktualizacja dnia 16 listopada 2023 r.
- Załącznik 3. Analiza Ekonomiczna. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.2. Ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet płatnika. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.2. Ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia. Wersja 1.2. Ostatnia aktualizacja dnia 8 kwietnia 2024 r.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu).