



Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BHP/MA/AOTMIT-06/2026

////////////////

Dotyczy pisma: OTLI.4131.1.2026.2.MRd

Warszawa 3 marca 2026 r.

Szanowna Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Nubeq (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabl., GTIN 05908229303337 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

Robert Stryczek
Market Access Manager

Bayer Sp. z o.o.
Pharmaceuticals
Market Access

Al. Jerozolimskie 158
02-326 Warszawa
Polska

Tel.: +48 883 375 346
robert.stryczek@bayer.com

www.bayer.com.pl

I. Proszę o uwzględnienie w analizach całej wnioskowanej populacji, tj. zarówno pacjentów, u których nie stosowano wcześniej docetakselu, jak i pacjentów którzy wcześniej stosowali docetaksel i leczenie zostało zakończone (patrz pkt 3, 4 i 6b).

Bank Handlowy w Warszawie S.A.
ul. Senatorska 16
00-923 Warszawa
sort code 10301508 SWIFT CITIPLPX
91 10301508 0000000500642009 (PLN)
50 10301508 0000000500642068 (EUR)

oraz

III. W ramach analizy klinicznej:

Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia kryterium zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

mBank S.A.
Al. Jerozolimskie 174
02-486 Warszawa
sort code 11400000 SWIFT BREXPLPW
74 11401010 0000307135001001 (PLN)

Sąd Rej. dla m.st. Warszawy
XII Wydział Gospodarczy
KRS 0000035338
NIP 526-00-19-068
Kapitał zakładowy 151.340.000 zł

ODP:

Zakres populacji objętej wnioskiem refundacyjnym obejmuje pacjentów z mHSPC zarówno po zakończonej terapii docetakselem (DOC), jak i pacjentów, u których odstąpiono od jego stosowania decyzją lekarza. Jednocześnie badanie ARANOTE, stanowiące podstawowe źródło dowodów skuteczności darolutamidu w skojarzeniu z ADT (DAR+ADT), wykluczało pacjentów wcześniej leczonych DOC. W konsekwencji populacja badania nie obejmowała pacjentów po zakończonej chemioterapii, podczas gdy populacja objęta wnioskiem

refundacyjnym uwzględnia również tę podgrupę. **Ograniczenie to zostało jednoznacznie zidentyfikowane i szczegółowo omówione w przedłożonej analizie klinicznej (AKL, Rozdział 8 – Ograniczenia analizy) oraz uwzględnione w interpretacji wyników.**

W związku z powyższym brak jest bezpośrednich danych klinicznych dotyczących skuteczności DAR+ADT u pacjentów po wcześniejszej ekspozycji na DOC, a wnioskowanie w tej podgrupie opiera się na ekstrapolacji wyników uzyskanych w populacji nieleczonej wcześniej DOC. Ograniczenie to zostało ocenione jako mające umiarkowany wpływ na precyzję oszacowań, bez wpływu na wiarygodność samego efektu klinicznego obserwowanego w badaniu ARANOTE.

Jednocześnie dostępne dane naukowe i kliniczne wskazują, że przedstawione wyniki mogą być zasadnie odnoszone do całej populacji objętej wnioskiem refundacyjnym, co wynika z następujących przesłanek:

- mechanizm działania inhibitorów receptora androgenowego (ARPI), w tym DAR, nie wskazuje na biologicznie uzasadnione przesłanki istotnego zróżnicowania skuteczności terapii w zależności od wcześniejszego stosowania DOC;
- dostępne dane dla innych terapii z klasy ARPI (enzalutamid, apalutamid) wskazują na utrzymanie korzyści klinicznych niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na DOC, bez istotnych interakcji pomiędzy efektem leczenia a wcześniejszą chemioterapią;
- wskazanie rejestracyjne EMA dla DAR w skojarzeniu z ADT nie wprowadza ograniczeń związanych z wcześniejszym stosowaniem DOC ani kwalifikacją do chemioterapii;
- oceny technologii medycznych przeprowadzane przez agencje HTA w innych krajach opierały się na wynikach badania ARANOTE w zakresie odpowiadającym wskazaniu rejestracyjnemu DAR, przy założeniu, że kwalifikacja pacjenta do terapii – w tym ocena zasadności zastosowania lub odstąpienia od chemioterapii – pozostaje elementem indywidualnej decyzji klinicznej lekarza prowadzącego.

W konsekwencji, choć badanie ARANOTE nie obejmowało bezpośrednio pacjentów po wcześniejszym leczeniu DOC, przedstawione analizy odzwierciedlają najlepsze dostępne dowody naukowe zgodne z zakresem wskazania rejestracyjnego DAR. Wskazane ograniczenie dotyczy stopnia dopasowania źródła dowodowego do szczegółowej konstrukcji programu

lekowego, nie podważa jednak zasadności klinicznej stosowania DAR+ADT ani wiarygodności wniosków dotyczących skuteczności terapii w populacji pacjentów z mHSPC.

II. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

a) Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 31.10.2025 r. Proszę o aktualizację analiz o wytyczne kliniczne oraz dowody naukowe opublikowane między datą wyszukiwania wskazaną w analizie problemu decyzyjnego (APD) i analizie klinicznej (AKL) a datą złożenia wniosku.

oraz

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych (w tym NCCN 5.2026), rekomendacji refundacyjnych (w tym ostatecznej wersji rekomendacji NICE 2025 i CDA-AMC 2025 - w APD uwzględniono ich szkice, które były dostępne w momencie przygotowywania analiz), a także dowodów naukowych (w tym Melchior 2026) opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

ODP:

W odpowiedzi na uwagę Agencji przeprowadzono aktualizację analiz poprzez ponowny, systematyczny przegląd literatury naukowej, wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych, z rozszerzeniem zakresu wyszukiwania o okres od daty pierwotnego przeszukania wskazanej w analizach do dnia 24.02.2026 r. Aktualizację przeprowadzono zgodnie z metodyką zastosowaną w analizie problemu decyzyjnego (APD) oraz analizie klinicznej (AKL).

Analiza problemu decyzyjnego:

W ramach aktualizacji APD uzupełniono przegląd wytycznych klinicznych (Rozdział 3) o najnowsze dokumenty opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, w tym wytyczne NCCN wersja 5.2026, ESMO 2026 oraz CCAFU 2025. Aktualizacja potwierdziła dotychczasowe miejsce inhibitorów receptora androgenowego, w tym darolutamidu, w leczeniu pacjentów z mHSPC.

Ponadto uzupełniono analizę o ostateczne wersje rekomendacji refundacyjnych, w tym NICE 2025 oraz CDA-AMC 2025, które były wcześniej dostępne wyłącznie w

formie projektów. Ostateczne wersje rekomendacji pozostają spójne z wcześniej przedstawionymi stanowiskami i nie wprowadzają istotnych zmian w zakresie oceny klinicznej darolutamidu. Dodatkowo uwzględniono stanowisko IQWiG, w którym nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej DAR+ADT w analizowanej populacji w porównaniu z komparatorem przyjętym w ocenie niemieckiej. Szczegółowy opis zaktualizowanych rekomendacji przedstawiono w APD (Rozdział 5).

Analiza kliniczna:

W ramach aktualizacji AKL zidentyfikowano cztery dodatkowe publikacje spełniające kryteria włączenia lub istotne dla interpretacji wyników:

- Melchior 2026 – przegląd systematyczny (uwzględniono w Rozdziale 7);
- Riaz 2026 – przegląd systematyczny (uwzględniono w Rozdziale 7);
- Shore 2025 – przegląd systematyczny (uwzględniono w Rozdziale 7);
- Armstrong 2026 – publikacja uzupełniająca do badania ARCHES – dane dla komparatora (uwzględniono w analizie wrażliwości porównania pośredniego, Aneks B).

Zidentyfikowane publikacje potwierdzają skuteczność inhibitorów receptora androgenowego w leczeniu mHSPC i pozostają spójne z wynikami przedstawionymi w pierwotnej analizie. Żadne z nowych dowodów nie zmieniają wnioskowania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa DAR ani nie wpływają na wnioski wynikające z przeprowadzonych porównań bezpośrednich i pośrednich.

Szczegółowy wykaz zmian oraz zakres aktualizacji przedstawiono w odpowiednich rozdziałach zaktualizowanych analiz oraz w aneksach do APD i AKL.

b) Przegląd użyteczności stanu zdrowia pacjentów z mHSPC przywołany w analizie ekonomicznej (AE) nie jest aktualny na dzień złożenia wniosku - wykorzystano dane z przeglądu systematycznego przeprowadzonego w analizie dla enzalutamidu (Xtandi) 5 września 2023 r.

ODP:

Zgodnie z wytycznymi ATOMiT: „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności

wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności”.

Wykorzystany w analizie przegląd systematyczny (opublikowany w analizie ekonomicznej dla enzalutamidu) został przeprowadzony 5 września 2023 roku. Przegląd jest zatem aktualny do 5 lat wstecz. Ponadto przegląd zawiera użyteczności dla stanu mHSPC i nie budzi wątpliwości metodologicznych. W konsekwencji, w świetle wytycznych AOTMiT, przegląd ten jest aktualny.

c) W analizie wpływu na budżet (BIA) przywołano nieaktualny raport KRN Nowotwory złośliwe w Polsce 2016.

ODP:

Raport KRN „Nowotwory złośliwe w Polsce 2016” stanowi najnowszą dostępną publikację KRN zawierającą dane dot. odsetka pacjentów z rakiem gruczołu krokowego diagnozowanych w stadium przerzutowym. Raporty publikowane w kolejnych latach nie uwzględniały stosownych informacji.

Jednocześnie należy podkreślić, że liczbę zachorowań na raka gruczołu krokowego określono z uwzględnieniem danych obejmujących okres do 2023 r. (najnowsze dostępne dane w bazie KRN).

d) W APD brak informacji o dacie zarejestrowania produktu leczniczego Nubeqą we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC*) w skojarzeniu z deprivacją androgenową.

ODP:

W odpowiedzi na uwagę Agencji uzupełniono analizę problemu decyzyjnego o informację dotyczącą daty rejestracji produktu leczniczego Nubeqą (darolutamid) we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT). Stosowną informację dodano w Rozdziale 7.1 analizy problemu decyzyjnego, wraz z odniesieniem do odpowiednich dokumentów rejestracyjnych Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Proszę również o aktualizację informacji o refundacji produktu leczniczego Nubeqą w ocenianym wskazaniu w innych krajach, wraz z przedstawieniem krótkiego podsumowania, w których spośród wskazanych krajów oceniany produkt jest refundowany we wskazaniu będącym przedmiotem oceny Agencji).

ODP:

W odpowiedzi na prośbę Agencji przedstawiono informacje dotyczące statusu refundacji DAR w terapii podwójnej (DAR+ADT) w populacji mHSPC. Zestawienie obejmuje 24 kraje i odzwierciedla stan na koniec lutego 2026 r., zgodnie z najlepszą wiedzą Wnioskodawcy (Tabela 1).

Tabela 1.
Lista krajów, w których DAR+ADT zostało objęte refundacją – stan na koniec lutego 2026

L.p.	Kraj	Zakres refundacji
1.	Albania	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
2.	Australia	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC, zgodnie z rejestracją
3.	Austria	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
4.	Bułgaria	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
5.	Chorwacja	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
6.	Estonia	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
7.	Hiszpania	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
8.	Irlandia	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
9.	Islandia	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
10.	Izrael	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
11.	Kanada	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC, zgodnie z rejestracją
12.	Łotwa	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
13.	Luksemburg	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
14.	Niemcy	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC, zgodnie z rejestracją

L.p.	Kraj	Zakres refundacji
15.	Norwegia	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
16.	Rosja	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
17.	Rumunia	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
18.	Słowacja	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
19.	Stany Zjednoczone Ameryki	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
20.	Szwajcaria	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
21.	Szwecja	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
22.	Węgry	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC
23.	Wielka Brytania	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC u pacjentów, u których zastosowanie DOC jest niewskazane
24.	Zjednoczone Emiraty Arabskie	Terapia podwójna DAR+ADT w mHSPC

IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

Nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, która pozwoliłaby na dopuszczenie przedstawienia oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3 (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).

ODP:

W przypadku porównania pośredniego DAR + ADT z komparatorami wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy względem przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, co oznacza, że pomiędzy technologią wnioskowaną, a komparatorami występowała równorzędność ocenionych efektów zdrowotnych. Zatem wobec wykazanej równorzędności efektów zdrowotnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Zgodnie z § 5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, w przypadku

wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.

Ponadto, w opublikowanych niedawno analizach ekonomicznych dla DAR + ADT (NICE 2025¹ i CDA-AMC²) przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów (odpowiednio dla porównań z APA + ADT oraz z APA + ADT, ENZ + ADT i ABI + ADT).

W odniesieniu do ograniczeń porównania pośredniego przeprowadzonego w oparciu o badanie ARANOTE, należy podkreślić, że przeprowadzona analiza ekonomiczna jest spójna z wnioskowaniem z analizy klinicznej.

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

ODP:

W analizie ekonomicznej przedstawiono oszacowania ceny progowej względem wszystkich komparatorów w celu wypełnienia wymogu zawartego w § 5 ust. 4 Rozporządzenia). Ceny progowe, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia są tożsame z wyżej wymienionymi cenami.

Uzupełniając można wskazać, że zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do ich uzyskania jest [REDACTED]

[REDACTED] W poniższej tabeli zestawiono ceny z art. 13 ust. 3 względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do ich uzyskania.

¹ Cost Comparison Appraisal. Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [ID6452]. Committee Papers. NICE 2025 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1109/documents/committee-papers>.

² Reimbursement Review. Darolutamide (Nubeqa). CDA-AMC 2025 Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0404-Nubeqa_FINAL_Combined.pdf

Tabela 2.

Zastawienie cen z art. 13 ust. 3 względem komparatora o najkorzystniejszym współczynniku efektów zdrowotnych do ich uzyskania (tj. względem [REDACTED])

Scenariusz	Cena progowa zbytu netto [zł]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

a) Oszacowania udziałów w rynku ocenianej interwencji i komparatorów wykonano w oparciu o stanowiska eksperckie. [REDACTED]

[REDACTED]

ODP:

Ocena udziałów w oparciu o ankiety przeprowadzone wśród ekspertów stanowi standardowe podejście, często stosowane w analizach ekonomicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

b) Wyjaśnienia wymaga, czy przedstawione oszacowanie populacji oprócz pacjentów, u których był „brak możliwości lub brak kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem DOC” (s. 12 BIA), obejmuje także pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem i zakończyli leczenie. Oszacowanie populacji powinno uwzględniać wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia ocenianą interwencją zgodnie z zapisami programu lekowego.

ODP:

W analizie wykorzystano wyniki ankiety przeprowadzonej na potrzeby BIA dla DAR w schemacie trójkowym. Pytanie ankietowe sformułowano wówczas następująco:

[REDACTED]

W ramach źródeł informacji:

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

ODP:

Pozycje oznaczone jako „Materiały otrzymane od klienta [poufne]” dotyczą pięciu pozycji bibliograficznych (poz. 4–8), obejmujących metodykę oraz wyniki SLR i NMA. W tabeli badań włączonych zostały one przedstawione zbiorczo jako materiały poufne, natomiast ich pełne dane bibliograficzne wskazano w rozdziale „Bibliografia” (poz. 4–8).

Jako referencję do „Opinii polskich ekspertów klinicznych na potrzeby BIA dla DAR w schemacie trójkowym” wskazano analizę wpływu na budżet dla DAR w schemacie trójkowym, ocenianą przez Agencję i opublikowaną na stronie BIP AOTMiT. W ramach tamtej analizy zaprezentowano wyniki przeprowadzonych

wówczas ankiet (rozdz. A.3). Wraz z niniejszym pismem przekazane zostaną wymienione wyżej materiały poufne wykorzystane w analizach.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych cen przyjętych komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

ODP:

Analizę APD zaktualizowano o dane refundacyjne uwzględniając Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.

W poniższej tabeli zestawiono dane kosztowe dla komparatorów (APA, ENZ i ABI). Koszty ENZ i APA nie uległy zmianie od czasu złożenia wniosku. Koszt ABI uległ nieznacznej zmianie. Wpływ tej zmiany na wyniki analiz będzie znikomy. W konsekwencji, odstąpiono od aktualizacji analizy ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie kosztów.

Tabela 3.
Koszty komparatorów za mg

Substancja	Cena z wniosku	Aktualna cena
ENZ	1,59 zł	1,59 zł
APA	0,99 zł	0,99 zł
ABI	0,0149 zł	0,0145 zł

Z Wyrazami szacunku

Robert Stryczek

Załącznik:

1. Analiza Problemu Decyzyjnego oraz Analiza Kliniczna w wersji 2.0 po wprowadzeniu uwag

2. Materiały poufne wykorzystane w analizach