



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Nubeqa (darolutamid)**
we wskazaniu
zgodnym z zapisami programu lekowego
„B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
(ICD-10: C61)”
Analiza weryfikacyjna

OTLI.4131.1.2026

Data ukończenia: 08.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bayer 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 2022r., 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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Astellas Pharma Europe B.V., Janssen-Cilag International N.V.)

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 z późn. zm.), 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 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma Europe B.V., Janssen-Cilag International N.V.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ABI	octan abirateronu
ADT	terapia deprywacji androgenów (androgen-deprivation therapy)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APA	Apalutamid
APCCC	Konsensus w Sprawie Postępowania w Zaawansowanym Raku Gruczołu Krokowego (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference)
ARPI	inhibitory szlaku receptora androgenowego (androgen receptor pathway inhibitors)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
BID	dwa razy dziennie (łac. bis in die)
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CCAFU	Komitet Onkologiczny Francuskiego Towarzystwa Urologicznego (The Oncology Committee of the French Urology Association)
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRCP	rak prostaty oporny na kastrację (castration resistant prostate cancer)
CrI	przedział wiarygodności (credible interval)
CTH	Chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUA-CUOG	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne, Kanadyjska Grupa ds. Onkologii Urologicznej (Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAR	Darolutamid
DOC	Docetaksel
EANM	Europejskie Stowarzyszenie Medycyny Nuklearnej (European Association of Nuclear Medicine)
EAU	Europejskie Stowarzyszenie Urologii (European Association of Urology)
EBRT	radioterapia przy użyciu wiązki zewnętrznej (external beam radiation therapy)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ENZ	Enzalutamid
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology)
ESMO-MCBS	Skala do oceny korzyści klinicznych (European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale)
ESS	efektywna liczebność próby
ESTRO	Europejskie Towarzystwo Radioterapii i Onkologii (European Society for Radiotherapy & Oncology)
ESUR - ISUP	Europejskie Towarzystwo Radiologii Urogenitalnej – Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej (European Society of Urogenital Radiology - International Society of Urological Pathology)
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FFS	przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (failure free survival)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GnRH	hormon uwalniający gonadotropinę (gonadotropin-releasing hormone)

HR	hazard względny (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ITT	Intention to Treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (luteinizing hormone-releasing hormone)
MAIC	dopasowane, skorygowane porównanie pośrednie (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
mCRPC	opomy na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (metastatic castrate resistant prostate cancer)
mHSPC	wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (metastatic hormone-sensitive prostate cancer)
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
nmCRPC	opomy na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (non-metastatic castration resistant prostate cancer)
nmHSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego bez przerzutów (non-metastatic castration-resistant prostate cancer)
NOS	The Newcastle-Ottawa Scale
NR	nie osiągnięto (not reached)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
p.o.	podanie doustne leku
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PC	rak gruczołu krokowego (prostate cancer)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCWG	Grupa Robocza ds. Raka Prostaty (Prostate Cancer Working Group)
PERC	pCODR Expert Review Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression free survival)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PROs	punkty końcowe raportowane przez pacjenta (patient reported outcomes)
PSA	swoisty antygen gruczołu krokowego (prostate specific antigen)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
rPFS	przeżycie wolne od progresji choroby oceniane w badaniach obrazowych (radiographic progression free survival)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTH	Radioterapia
RWD	efektywność rzeczywista (real world data)

SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SHV	nowotwór z przerzutami obecnymi w momencie rozpoznania (synchronous high volume)
SIOG	Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Geriatrycznej (International Society of Geriatric Oncology)
SUCRA	pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (surface under the cumulative ranking curve)
SUO	Towarzystwo Onkologii Urologicznej (Society of Urologic Oncology)
Technologia	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
TK	tomografia komputerowa
UCZ	urzędowa cena zbytu
USPCC	Amerykańska konferencja poświęcona rakowi prostaty (United States Prostate Cancer Conference)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
5. Ocena analizy ekonomicznej	33
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	33
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	33
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	34
5.2.2. Wyniki analizy progowej	34
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	35
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	35
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	37
6. Ocena analizy wpływu na budżet	38
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	38
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	38
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	38
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	39
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	39
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	40
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	41
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	41

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	42
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	45
10.	Źródła	47

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2426.2025.15.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Nubeqa, Darolutamidum, tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabl., GTIN: 05908229303337.
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z deprywacją androgenową.

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

Grupa limitowa:

- 1241.0, Darolutamid

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG

51368 Leverkusen

Niemcy

Wnioskodawca

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Nubeqa (darolutamid) we wskazaniu w skojarzeniu z deprivacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami w ramach programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

Komentarz analityków Agencji: Należy zwrócić uwagę, że pojęcia wrażliwy na kastrację, wrażliwy na hormony i hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego opisują ten sam stan choroby i mogą być stosowane zamiennie.

Produkt leczniczy Nubeqa (darolutamid) jest aktualnie refundowany w Polsce we wskazaniach: w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) w skojarzeniu z docetakselem i deprivacją androgenową oraz w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) w ramach programu lekowego B.56.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Nubeqa jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) polega na

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Nubeqa

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Nubeqa, Darolutamidum, 300 mg, 112 tabletek powlekanych; kod GTIN: 05908229303337						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 rak gruczołu krokowego przypisany jest do kodu C61 „Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.” Jest drugim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn na całym świecie, w tym w Polsce. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2023 roku liczba nowo zdiagnozowanych przypadków tego nowotworu wyniosła 23 710, współczynnik ASR wyniósł 61,90 na 100 tys. dla standardowej populacji świata oraz 149,32 na 100 tys. dla standardowej populacji Europy. W tym samym roku odnotowano 5 859 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego, współczynnik ASR wyniósł 13,46 na 100 tys. dla standardowej populacji świata oraz 46,66 na 100 tys. dla standardowej populacji Europy.

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

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

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

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

Rokowanie w przypadku pacjentów z mHSPC jest zróżnicowane i zależy od wielu czynników, m.in. od: ogólnego stanu zdrowia, rozpoznania w momencie diagnozy (pierwotnie rozpoznany mHSPC lub progresja po terapii miejscowej), lokalizacji oraz liczby przerzutów czy ewentualnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie.³

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie komparatywne dla ocenianej interwencji wskazał apalutamid (APA), enzalutamid (ENZ) oraz octan abirateronu (ABI) stosowane w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT), jak również samą ADT jako komparator pomocniczy.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej u pacjentów z mHSPC rekomendowane jest stosowanie terapii ADT w skojarzeniu z docetakselem (DOC) i/lub inhibitorami szlaku receptora androgenowego (ang. *androgen receptor pathway inhibitors*, ARPI; należą do nich m.in. apalutamid, enzalutamid, abirateron oraz darolutamid). U pacjentów kwalifikujących się do leczenia DOC, terapią z wyboru jest schemat trójkowy ARPI+DOC+ADT, natomiast u pozostałych chorych stosuje się schemat dwulekowy ARPI+ADT, w tym darolutamid (DAR) w skojarzeniu z ADT.

Wybór terapii porównawczych przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinie:

- dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej,
- [REDAKTOWANE] Stowarzyszenia Mężczyzn z Chorobami Prostaty „GLADIATOR” im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspertka wskazała, że populacja docelowa dla ocenianej technologii może wynosić ok. 315 osób. W odniesieniu do aktualnie stosowanych terapii dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wymieniła jako najczęściej wykorzystywane: apalutamid (jako opcja najtańsza), enzalutamid, darolutamid oraz schemat darolutamid z docetakselem (określany jako terapia o najwyższej skuteczności) (*Uwaga analityków Agencji: wskazany przez ekspertkę schemat darolutamid z docetakselem stosowany jest w populacji kwalifikującej się do chemioterapii docetakselem, w związku z czym nie odnosi się do rozpatrywanego wskazania*). Jednocześnie wskazane zestawienie nie w pełni odpowiada komparatorom zaproponowanym przez wnioskodawcę. Według opinii ekspertki, po objęciu refundacją oceniana technologia mogłaby przejąć około 30% rynku. Jednakże szacunek ten oparto na analizie nieuwzględniającej wszystkich właściwych opcji terapeutycznych oraz obejmującej jedną opcję niewłaściwą dla ocenianego wskazania.

Podkreślono również, że rozszerzenie dostępnych możliwości leczenia mHSPC sprzyja bardziej precyzyjnemu doborowi terapii do profilu klinicznego chorego, co ma szczególne znaczenie w kontekście częstej wielochorobowości tej populacji. Zwrócono uwagę, że nowoczesne antyandrogeny drugiej generacji różnią się profilem bezpieczeństwa, co dodatkowo wzmacnia potrzebę indywidualizacji decyzji terapeutycznych.

Stowarzyszenie „GLADIATOR” zwraca uwagę na istotne obciążenie objawowe i niekorzystny przebieg zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz podkreśla znaczenie wczesnej diagnostyki oraz dostępu do nowoczesnych terapii i leczenia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocena skuteczności klinicznej darolutamidu w skojarzeniu z ADT opierała się przede wszystkim na wynikach porównań pośrednich – [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz MAIC (Armstrong 2025) (porównanie z ENZ+ADT).

³ AWA Nubeqa, OT.423.1.46.2023, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/136/AWA/2024%2001%2008%20OT%20AWA%20Nubeqa%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 07.04.2026 r.].

Pozostałe dowody naukowe obejmowały wyniki badania z randomizacją ARANOTE (porównanie DAR+ADT vs PLC+ADT), 2 badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (Hu 2025, Liu 2024) oraz 9 przeglądów systematycznych. Brak badań bezpośrednio porównujących DAR+ADT z innymi schematami ARPI+ADT stanowi kluczowe ograniczenie dostępnych dowodów.

W analizie MAIC (Armstrong 2025) po dopasowaniu populacji wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść DAR+ADT względem ENZ+ADT nad w zakresie rPFS oraz czasu do progresji do mCRPC, zarówno w populacji ITT, jak i DOC-naïve. W zakresie pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych różnic. Wyniki porównania MAIC wobec ENZ+ADT, ze względu na istotne ograniczenia metodyczne (w tym znaczną redukcję efektywnej liczebności próby), obarczone są wysoką niepewnością.

Przeglądy systematyczne potwierdzają brak wykazanych istotnych różnic pomiędzy DAR+ADT a innymi schematami dwulekowymi ARPI+ADT, co jest zgodne z wynikami analiz pośrednich. Należy jednak zaznaczyć, że większość tych opracowań została oceniona jako niskiej lub krytycznie niskiej wiarygodności (AMSTAR II).

W badaniu z randomizacją ARANOTE wykazano, że DAR+ADT prowadzi do statystycznie istotnej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby (rPFS), redukując ryzyko progresji lub zgonu o 46% w porównaniu z PLC+ADT (HR=0,54; 95% CI: 0,41; 0,71). Ponadto odnotowano istotne korzyści w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w tym czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii systemowej, czasu do progresji do stadium mCRPC oraz czasu do progresji PSA. Odsetek pacjentów osiągających niewykrywalny poziom PSA (<0,2 ng/mL) był ponad trzykrotnie wyższy w ramieniu darolutamidu niż w ramieniu kontrolnym. Jednocześnie należy podkreślić, że różnice w zakresie przeżycia całkowitego (OS) nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=0,78; 95% CI: 0,58; 1,05), a dane pozostają niedojrzałe. Wyniki analiz podgrup, choć nie wskazały istotnych zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami a efektem leczenia, mają charakter eksploracyjny co znacząco ogranicza ich wiarygodność. Interpretację wyników dodatkowo ogranicza fakt, że badanie nie obejmowało istotnej części populacji docelowej – pacjentów wcześniej leczonych docetakselem.

Wyniki badań RWD (Hu 2025, Liu 2024), obejmujące wyłącznie populację azjatycką, wskazują na wysoką skuteczność DAR+ADT w praktyce klinicznej, zwłaszcza w zakresie redukcji PSA oraz czasu do progresji. Jednak ze względu na jednoramienny charakter jednego z badań, brak randomizacji, różnice populacyjne oraz zróżnicowane czasy obserwacji, dane te mają ograniczoną wartość.

Analiza bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa darolutamidu w skojarzeniu z ADT względem komparatorów opierała się głównie na wynikach porównania pośredniego

Dostępne przeglądy systematyczne wskazują, że DAR+ADT charakteryzuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do innych terapii ARPI+ADT, nie zwiększając ryzyka ciężkich działań niepożądanych i wykazując niższe ryzyko kluczowych AE, takich jak zmęczenie czy nadciśnienie.

Wyniki badania ARANOTE, dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT wskazują na zbliżoną częstość występowania AE w obu ramionach badania. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane (m.in. anemia, bóle stawów, zakażenia układu moczowego) miały charakter łagodny do umiarkowanego i były zgodne z mechanizmem działania ARPI.

Dane RWD wskazują na niską częstość zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych DAR+ADT, przy braku zgłoszeń zdarzeń ≥ 3 . stopnia.

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie minimalizacji kosztów (CMA).

Ze względu na fakt, że **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, dodatkowo wyznaczono współczynnik kosztów-użyteczności (CUR).

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 wnioskodawca oszacował urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku. Według oszacowań wnioskodawcy najkorzystniejszy współczynnik uzyskano dla schematu [REDAKTOWANO], a ww. cena wynosiła ok. [REDAKTOWANO]. W odniesieniu do pozostałych komparatorów oszacowane ceny były [REDAKTOWANO].

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność wyników skuteczności klinicznej wnioskowanego leku. W związku z brakiem bezpośrednich, wiarygodnych dowodów z badań *head-to-head*, które potwierdzałyby brak różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA) nie powinno stanowić podstawowej techniki w analizie ekonomicznej. Co więcej, w przytoczonej analizie MAIC wykazano istotne różnice w zakresie skuteczności pomiędzy ENZ+ADT i DAR+ADT, co ogranicza zasadność wykorzystania CMA.

[REDAKTOWANO] W związku z powyższym, zdaniem Agencji, właściwą techniką analityczną w przedmiotowym przypadku jest analiza użyteczności kosztów (CUA), umożliwiająca jednoczesne uwzględnienie potencjalnych różnic w skuteczności, bezpieczeństwie oraz jakości życia pacjentów.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2026 roku.

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie danych KRN, danych literaturowych, danych z badań klinicznych oraz odpowiedzi ekspertów. [REDAKTOWANO]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Nubeqa w ocenianym wskazaniu w przypadku uwzględnienia RSS spowoduje [REDAKTOWANO] wydatków całkowitych wynoszący ok. [REDAKTOWANO] PLN w 1. roku i ok. [REDAKTOWANO] PLN w 2. roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia RSS, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie ok. 17,0 mln zł w 1. roku oraz ok. 87,7 mln zł w 2. roku.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku rozpatrywanych schematów dwulekowych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego. Analitycy Agencji sugerują rozważenie drobnych modyfikacji zapisów, mających na celu głównie ich doprecyzowanie oraz uspołnienie. Ponadto, w ramach monitorowania bezpieczeństwa leczenia, proponuje się rozważanie oznaczania aktywności ALT i AST również u pacjentów leczonych DAR bez docetakselu.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE i G-BA) i 1 pozytywną warunkowo (CDA-AMC). W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na zbliżoną skuteczność DAR+ADT i innych schematów ARPI+ADT. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację darolutamidu w ocenianym wskazaniu pod

warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym zapewnienie, że koszt leczenia DAR+ADT nie przekroczy kosztu najtańszego refundowanego schematu ARPI+ADT.

Ponadto wnioskodawca przytoczył opinię agencji australijskiej (PBAC), która w 2023 r. wydała pozytywną rekomendację dla DAR w terapii potrójnej oraz rozszerzyła jej zakres o skojarzenie z ADT, na podstawie analogicznej skuteczności DAR do innych ARPI.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabl., GTIN: 05908229303337
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny. Kod ATC: L02BB06
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie	Zalecana dawka to 600 mg darolutamidu (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy. Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność in vitro jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) ukończony 18. rok życia; 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. Szczegółowe kryteria kwalifikacji chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami apalutamidem albo enzalutamidem albo darolutamidem albo darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem 1) stadium wrażliwości na kastrację; 2) udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetakselem (w przypadku leczenia darolutamidem)*; 3) zakończone leczenie docetakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu wraz z jej uzasadnieniem (w przypadku leczenia apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem)**; 4) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu; 5) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich lub przerzutów trzewnych w badaniach obrazowych (TK/MR), w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej; 7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej; 8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu lub profilaktyce osteoporozy). <u>Komentarz analityków:</u> *Kryterium odnosi się do pacjentów kwalifikujących się do terapii DAR w skojarzeniu z docetakselem (terapia aktualnie finansowana w ramach programu lekowego); **Kryterium odnosi się do aktualnie ocenianego wskazania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1432/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.03.2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.10.2024 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy NUBEQA jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn – z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. <i>non-metastatic castration resistant prostate cancer</i>, nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów; – z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) w skojarzeniu z deprywacją androgenową; – z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) w skojarzeniu z docetakselem i deprywacją androgenową.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs)

Źródło: ChPL Nubeqa, Program lekowy B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „prostate cancer”, „guidelines”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.03.2026 r. i ograniczono je do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, tj. po roku 2020. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w Tabeli 3. Ograniczono się do analizy wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich, amerykańskich i kanadyjskich. W analizie wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo krajowe wytyczne z Francji z 2025 r. (CCAFU) oraz 2 dokumenty stanowiące konsensus grupy ekspertów (APCCC 2024 i USPCC 2024).

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej zgodnie rekomendują stosowanie u pacjentów z mHSPC terapii ADT w skojarzeniu z DOC i/lub ARPI. U pacjentów kwalifikujących się do leczenia DOC, terapią z wyboru jest schemat trójkowy ARPI+DOC+ADT, natomiast u pozostałych chorych stosuje się schemat dwulekowy ARPI+ADT, w tym DAR+ADT, niezależnie od stopnia obciążenia przerzutami (ang. *high-volume / low-volume*).

Jednocześnie należy zauważyć, że wytyczne polskie nie różnicują terapii ARPI (wszystkie ocenione jako I, A), natomiast niektóre z pozostałych wytycznych (ogólnoeuropejskie, amerykańskie i kanadyjskie) nieznacznie różnicują terapie ARPI, tj.

- ESMO 2026 – poziom dowodów i siła rekomendacji taka sama dla wszystkich ARPI (I, A), przy czym zróżnicowanie oceny schematów dwulekowych wg ESMO-MCBS v2.0 (ocena: 4 dla ABI+ADT, APA+ADT lub ENZ+ADT; ocena 3 dla DAR+ADT);
- NCCN 5.2026 – wśród schematów dwulekowych schematy EZN+ADT, APA+ADT oraz ABI+ADT są określone jako preferowane interwencje, natomiast DAR+ADT wymieniany jest wśród innych zalecanych interwencji;
- CUA-CUOG 2025 – DAR cechuje się umiarkowaną siłą rekomendacji w przeciwieństwie do ENZ i APA (silna rekomendacja).

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK i PTU 2023	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego - DOC+ADT w porównaniu z ADT + nowoczesne leki hormonalne (ABI, ENZ, APA, DAR) charakteryzuje się porównywalną skutecznością. (I, A) - U wszystkich chorych z mHSPC w stadium masywnego rozsiewu należy rozważyć stosowanie terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT + nowoczesne leki hormonalne (ABI, ENZ, APA, DAR) lub ADT+DOC. (I, A) - Terapia 3-lekowa (ADT+DOC+ABI lub ADT+DOC+DAR) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mHSPC. (I, A). - Terapia 3-lekowa (ADT+DOC+ABI lub ADT+DOC+DAR) stanowi opcję z wyboru dla chorych z masywnie uogólnionym mHSPC. (III, B)
ESMO 2026	Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (pre-proof) <u>De novo mHSPC</u> Schemat ARPI+ADT jest silnie rekomendowany u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (I, A): - ABI+ADT, APA+ADT lub ENZ+ADT (ocena: 4 wg ESMO-MCBS v2.0) - DAR+ADT (ocena: 3 wg ESMO-MCBS v2.0) Schemat ARPI+ADT jest rekomendowany u pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami, którzy nie kwalifikują się do terapii DOC (I, A): - ABI+ADT, APA+ADT lub ENZ+ADT (ocena: 4 wg ESMO-MCBS v2.0) - DAR+ADT (ocena: 3 wg ESMO-MCBS v2.0) - Schemat ARPI+DOC+ADT jest rekomendowany u pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami, którzy kwalifikują się do terapii DOC. (II, A) - Schemat ARPI+DOC+ADT może być rozważony u wybranych pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami, którzy kwalifikują się do terapii DOC. (III, C) - Schemat DOC+ADT zasadniczo nie powinien być rekomendowany w mHSPC. (I, D) - Jeśli ARPI nie są dostępne, schemat DOC+ADT jest zalecany u pacjentów z mHSPC w dobrym stanie ogólnym. (I, A) - Monoterapia ADT zasadniczo nie powinna być rekomendowana. (I, D) - Monoterapia ADT powinna być stosowana wyłącznie u wybranych pacjentów w złym stanie ogólnym z krótkim oczekiwanym czasem przeżycia. (I, C) <u>Nawrotowy mHSPC</u> Schemat ARPI+ADT jest głównie rekomendowany u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami (II, A): - APA+ADT lub ENZ+ADT (ocena: 4 wg ESMO-MCBS v2.0) - DAR+ADT (ocena: 3 wg ESMO-MCBS v2.0) Schemat ARPI+ADT jest rekomendowany u pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami (II, A): - APA+ADT lub ENZ+ADT (ocena: 4 wg ESMO-MCBS v2.0) - DAR+ADT (ocena: 3 wg ESMO-MCBS v2.0) - Decyzję o leczeniu mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami za pomocą ARPI+ADT należy podejmować z uwzględnieniem oczekiwanej długości życia oraz chorób współistniejących. (II, A) - Schemat ARPI+DOC+ADT może być rekomendowany u pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami. (II, B) - Terapia DOC nie jest rekomendowana u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami. (II, E)
EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2025	EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer <u>Leczenie 1. linii</u> - Należy niezwłocznie wdrożyć systemowe leczenie z wykorzystaniem ADT, w celu złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka potencjalnych następstw zaawansowanej choroby (ucisku rdzenia kręgowego, złamań patologicznych, niedrożności moczowodów) u pacjentów z objawową chorobą w stadium M1. (silna rekomendacja) - Można rozważyć krótkoterminowe podanie antagonistów receptora androgenowego starszej generacji pacjentom w stadium M1, którzy rozpoczynają terapię agonistami GnRH celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia zjawiska gwałtownego zaostrzenia dolegliwości (ang. <i>flare-up phenomenon</i>). (słaba rekomendacja) - Przy rozpoczęciu terapii ADT, należy zaproponować pacjentom zagrożonym wystąpieniem ucisku rdzenia kręgowego lub niedrożnością pęcherza moczowego, leczenie antagonistami GnRH lub przeprowadzenie orchidektomii. (silna rekomendacja) - Monoterapia antagonistami receptora androgenowego nie jest zalecana chorym w przypadku obecności przerzutów M1. (silna rekomendacja)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Monoterapia ADT nie powinna być zalecana pacjentom w przypadku choroby przerzutowej – M1, którzy nie mają przeciwwskazań do terapii skojarzonej i ich oczekiwana długość życia jest wystarczająca do tego, aby odnieść korzyści z zastosowania terapii skojarzonej (≥ 1 rok) oraz gdy pacjenci są w stanie zaakceptować zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. (silna rekomendacja) - Pacjentom z chorobą przerzutową M1, proponuje się ADT w skojarzeniu z ABI i prednizonem lub APA lub ENZ o ile spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania danego schematu terapeutycznego. (silna rekomendacja) - Pacjentom z chorobą przerzutową M1, proponuje się ADT w skojarzeniu z DAR o ile spełniają kryteria kwalifikacji do zastosowania danego schematu terapeutycznego. (słaba rekomendacja) - Pacjentom z chorobą przerzutową M1, którzy kwalifikują się do terapii DOC, proponuje się DOC w skojarzeniu z ADT+ABI lub DAR. (silna rekomendacja) - W przypadku choroby przerzutowej (M1) i niskiego obciążenia, proponuje się terapię ADT w skojarzeniu z RTH gruczołu krokowego (w dawkach do równowartości 72 Gy we frakcjach 2 Gy). (silna rekomendacja) - U pacjentów z chorobą przerzutową (M1) nie zaleca się ADT w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym, poza warunkami badania klinicznego. (silna rekomendacja)
CUA-CUOG 2025	<u>Terapia ADT</u> - U wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego należy rozpocząć terapię ADT. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - Ciągła terapia ADT stanowi standard postępowania w przerzutowym raku gruczołu krokowego, natomiast leczenie przerywane może być rozważane u wybranych pacjentów. <u>Terapia dwulekowa</u> - ABI (+prednizon) + ADT stanowi opcję leczenia u pacjentów z mHSPC, którzy spełniają co najmniej 2 z 3 kryteriów: wynik Gleasona ≥ 8, obecność ≥ 3 zmian w scyntygrafii kości lub mierzalne przerzuty trzewne. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - ABI (+prednizon) + ADT można rozważyć u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami. (poziom dowodów 3, słaba rekomendacja) - ENZ stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - APA stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - Można rozważyć terapię ENZ u pacjentów z mHSPC leczonych uprzednio DOC. (poziom dowodów 1, słaba rekomendacja) DAR (w dawce 600 mg dwa razy dziennie) stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami. (poziom dowodów 1, umiarkowana rekomendacja) <u>Terapia trójelekowa</u> - U pacjentów, którzy tolerują DOC i u których terapia DOC jest wskazana, należy zastosować terapię potrójną (DOC+ADT+ARPI), a nie podwójną w postaci DOC+ADT. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - ABI (+prednizon) + DOC + ADT jest opcją leczenia u pacjentów z mHSPC z wysokim obciążeniem przerzutami. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - ABI (+prednizon) + DOC może być rozważany u pacjentów z mHSPC z niskim obciążeniem przerzutami. (poziom dowodów 3, słaba rekomendacja) - Pomimo, że DOC+ADT stanowi skuteczne leczenie mHSPC, dodanie ARPI poprawia wyniki leczenia, dlatego terapia trójelekowa powinna być stosowana w przypadku, gdy u pacjenta rozważane jest leczenie DOC. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - DAR+ADT+DOC stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC niezależnie od obciążenia przerzutami. (poziom dowodów 1, silna rekomendacja) - ENZ+ADT+DOC jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z synchronicznym mHSPC. (poziom dowodów 2, słaba rekomendacja)
ASCO 2023	Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update <u>Leczenie mHSPC</u> - Dostępnych jest 5 oddzielnych schematów dwuskładnikowych, które mogą być stosowane w terapii mHSPC: DOC+ADT, ABI+ADT, ENZ+ADT, APA+ADT oraz DAR+ADT. W terapii potrójnej zalecane są wyłącznie: ABI+DOC+ADT oraz DAR+DOC+ADT. Stosowanie dostępnych substancji czynnych w kombinacjach innych niż wymienione nie jest dopuszczalne. (jakość dowodów: brak dostępnych, siła zalecenia: mocne) - Pacjentom z mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (ang. <i>high-volume</i>), którzy kwalifikują się do CTH, ale nie chcą lub nie mogą przyjąć potrójnej terapii, zaleca się DOC+ADT. (jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: mocne) - Pacjentom z nowo rozpoznany mHSPC <i>high-volume</i>, u których możliwe jest rozpoczęcie terapii DOC+ADT należy zaproponować potrójną terapię ABI(+prednizon)+DOC+ADT. (jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: mocne) - Pacjentom z nowo rozpoznany mHSPC, u których możliwe jest rozpoczęcie terapii DOC+ADT należy zaproponować terapię potrójną DAR+DOC+ADT. Zalecany schemat dawkowania to DAR w dawce 600 mg BID w dwóch tabletkach po 300 mg p.o. z posiłkiem (do osiągnięcia całkowitej dawki dobowej 1200 mg) + ADT, terapię

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	DOC w dawce 75 mg/m² należy rozpocząć w czasie 6 tyg. od podania pierwszej dawki DAR, podanie iv raz na trzy tyg. do 6 cykli. (jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: mocne) - W przypadku mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (ang. <i>low-volume</i>), którzy kwalifikują się do CTH, nie należy zalecać DOC+ADT ze względu na brak wystarczających dowodów na skuteczność takiego postępowania. (jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: mocne) - Leczenie DOC pacjentów z mHSPC należy prowadzić w schemacie 6 cykli podawanych raz na trzy tyg. w dawce 75 mg/m² z lub bez prednizolonu. (jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: mocne) - Zarówno pacjentom z nowo rozpoznanym mHSPC jak i pacjentom uprzednio leczonym poprzez wykonanie radykalnej prostatektomii lub podanie RTH w stadium miejscowym choroby, należy zaproponować terapię ENZ+ADT lub APA+ADT. (jakość dowodów: wysoka, siła zalecenia: mocne)
AUA/SUO 2023	<i>Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023)</i> <u>Leczenie mHSPC</u> - Leczenie powinno składać się z ADT polegającej na przyjmowaniu agonistów lub antagonistów GnRH lub wykonania kastracji chirurgicznej. (silna rekomendacja, poziom dowodów B) - Terapię ADT należy prowadzić w skojarzeniu z terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (ABI+prednizon / APA / ENZ) lub z chemioterapią (DOC). (silna rekomendacja, poziom dowodów A) - U wybranych pacjentów z de novo rozpoznanym mHSPC zaleca się ADT w skojarzeniu z DOC oraz ABI+prednizon lub DAR. (Silna rekomendacja, poziom dowodów (ABI) A; (DAR) B) - U wybranych pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-volume</i>) istnieje możliwość rozpoczęcia RTH gruczolu krokowego w skojarzeniu z ADT. (warunkowa rekomendacja, poziom dowodów C) - Za wyjątkiem konieczności blokady nagłego wzrostu testosteronu, nie należy zalecać pacjentom antyandrogenów pierwszej generacji (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu) w skojarzeniu z agonistami GnRH. (silna rekomendacja, poziom dowodów A) - Nie należy zalecać terapii ukierunkowanej na receptor androgenowy (ABI+prednizon / APA / bikalutamid / DAR / ENZ / flutamid / nilutamid) bez ADT. (opinia Eksperta)
NCCN 5.2026	<i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 5.2026</i> <u>mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (ang. <i>low-volume</i>), synchroniczny</u> Preferowane interwencje: - ADT+ABI (kategoria 1) - ADT+ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B) - ADT+APA (kategoria 1) - ADT+ENZ (kategoria 1) Inne zalecane interwencje: - ADT+DAR (kategoria 2B) - ADT+DOC+ABI (kategoria 2B) - ADT+DOC+ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B) - ADT+DOC+APA (kategoria 2B) - ADT+DOC+DAR (kategoria 2B) - ADT+DOC+ENZ (kategoria 2B) - ADT+EBRT pierwotnego guza - ADT+EBRT pierwotnego guza + ABI (kategoria 2A) - ADT+EBRT pierwotnego guza + ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B) - ADT+EBRT pierwotnego guza + APA (kategoria 2B) - ADT+EBRT pierwotnego guza + DOC (kategoria 2B) - ADT+EBRT pierwotnego guza + ENZ (kategoria 2B) <u>mHSPC o niskim obciążeniu przerzutami (ang. <i>low-volume</i>), metachroniczny</u> Preferowane interwencje: - ADT+ABI (kategoria 1) - ADT+ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B) - ADT+APA (kategoria 1) - ADT+ENZ (kategoria 1) Inne zalecane interwencje: - ADT+DAR (kategoria 2B) <u>mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami (ang. <i>high-volume</i>), synchroniczny i metachroniczny</u> Preferowane interwencje: - ADT+DOC+ABI (kategoria 1) - ADT+DOC+ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B) - ADT+DOC+DAR (kategoria 1) - ADT+ABI (kategoria 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- ADT+ABI o innej formulacji (ang. <i>fine-particle</i>) (kategoria 2B) - ADT+APA (kategoria 1) - ADT+ENZ (kategoria 1) Inne zalecane interwencje: - ADT+DOC+APA (kategoria 2B) - ADT+DOC+ENZ (kategoria 2B) - ADT+DAR (kategoria 2A)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Apalutamid (APA)+terapia deprivacji androgenów (ADT)	TAK	„Rozpatrywana w analizie populacja obejmuje dorosłych mężczyzn z mHSPC, u których brak jest możliwości lub kwalifikacji do leczenia DOC. W związku z tym, właściwymi punktami odniesienia dla ocenianej technologii są schematy dwulekowe złożone z ADT oraz inhibitory szlaku receptora androgenowego (ARPI), które są obecnie refundowane i stosowane w Polsce: - APA+ADT w ramach programu lekowego B.56: Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61); - ENZ+ADT w ramach programu lekowego B.56; - ABI+ADT: - u pacjentów z nowo rozpoznanym mHSPC wysokiego ryzyka; - jako samodzielne leczenie lub w początkowym skojarzeniu z chemioterapią DOC przez 18 tygodni. Wybór powyższych schematów jako komparatorów jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną oraz wytycznymi, które wskazują, że terapie dwulekowe z ARPI stanowią preferowaną alternatywę dla chorych niewłączanych do leczenia DOC – m.in. z powodu wieku, stanu ogólnego czy chorób współistniejących.”	Wybór prawidłowy. Zachowano spójność wyboru komparatora w przedłożonych analizach.
Enzalutamid (ENZ)+ADT			
Octan abirateronu (ABI)+ADT			Wybór prawidłowy. Zachowano spójność wyboru komparatora w przedłożonych analizach. Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem octan abirateronu stosowany jest w połączeniu z prednizonem oraz ADT. W AE nie uwzględniono kosztów prednizonu przy szacowaniu kosztów terapii ABI+ADT, co jest uzasadnione ze względu na niewielki koszt dodatkowy, jednakże nie zostało to wspomniane w AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca uwzględnił także w analizie klinicznej ADT jako „komparator pomocniczy”. Zgodnie z informacją podaną w APD rozdział 6.3 „ADT nie odzwierciedla klinicznych alternatyw terapeutycznych, lecz służy jako komparator pomocniczy na potrzeby analizy klinicznej, umożliwiając konstrukcję sieci porównań i zachowanie spójności metodycznej.”

Wybór terapii porównawczych przez wnioskodawcę jest prawidłowy.

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 jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z deprivacją androgenową (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC), u których zakończono terapię docetakselem (DOC) lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji, w tym badań z randomizacją, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą DAR oraz przeglądów systematycznych (Tabela 5). Druga natomiast była ukierunkowana na identyfikację badań z randomizacją dla komparatora, w przypadku którego spodziewano się braku badań bezpośrednio porównujących się z interwencją (APA+ADT, ENZ+ADT, ABI+ADT) (Tabela 6).

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – dla interwencji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), u których zakończono terapię DOC lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC. <i>W pierwszej kolejności uwzględniono badania kliniczne spełniające w pełni powyższe kryteria. W przypadku braku odpowiednich danych, włączano także badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	Inna populacja, np. pacjenci kwalifikujący się do terapii DOC.	Brak uwag.
Interwencja	DAR+ADT	-	Brak uwag.
Komparatory	- APA+ADT; - ENZ+ADT; - ABI+ADT; - ADT – wyłącznie jako komparator pomocniczy.	Leki stosowane w innych niż wymienione schematach terapeutycznych, w tym w skojarzeniu z DOC.	Brak uwag.
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> - przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS); - przeżycie całkowite (OS); - czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej; - progresja choroby do stadium CRPC; - czas do progresji PSA; - odsetek z niewykrywalnym poziomem PSA (<0,2 ng/mL); - PROs, w tym jakość życia. <u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: - ciężkie; - w stopniu 3. i wyższym; - prowadzące do zaprzestania terapii; - związane z leczeniem; - prowadzące do zgonu; - poszczególne zdarzenia niepożądane.	Inne niż wymienione.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	- RCT bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. - Przeglądy systematyczne umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR względem komparatorów. - Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAR przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD) do których włączono >10 pacjentów. <i>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem DAR+ADT vs ENZ+ADT/APA+ADT/ABI+ADT.</i>	- Przeglądy systematyczne dotyczące klas leków, bez możliwości wnioskowania o DAR+ADT. - Opracowania niesystematyczne, prace pogładowe. - Opisy pojedynczych przypadków. - Badania RWD przeprowadzone w populacji ≤10 pacjentów.	Brak uwag.
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim. - Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. - Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego. - Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Brak ograniczeń.	Brak uwag.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – dla komparatorów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), u których zakończono terapię DOC lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC. <i>W pierwszej kolejności uwzględniono badania kliniczne spełniające w pełni powyższe kryteria. W przypadku braku odpowiednich danych, włączano także badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	Inna populacja, np. pacjenci kwalifikujący się do terapii DOC.	Brak uwag.
Interwencja	- APA+ADT; - ENZ+ADT; - ABI+ADT.	-	Brak uwag.
Komparatory	Umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, w tym: - ADT; - APA+ADT (dotyczy porównania z ENZ+ADT i ABI+ADT); - ENZ+ADT (dotyczy porównania z APA+ADT i ABI+ADT); - ABI+ADT (dotyczy porównania z APA+ADT i ENZ+ADT).	Leki stosowane w innych niż wymienione schematach terapeutycznych, w tym w skojarzeniu z DOC.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Porównanie pośrednie (NMA) <u>Skuteczność:</u> - OS; - PFS; - jakość życia. <u>Bezpieczeństwo:</u> - zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: - ciężkie; - w stopniu 3. i wyższym; - prowadzące do zaprzestania terapii.	Inne niż wymienione.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.	Opisy pojedynczych przypadków.	Brak uwag.
Inne kryteria	• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim. • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego. • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Brak ograniczeń.	Brak uwag.

4.1.1.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 5 randomizowanych badań klinicznych:
 - 1 badanie oceniające DAR+ADT vs PLC+ADT (ARANOTE);
 - 1 badanie oceniające APA+ADT vs PLC+ADT (TITAN);
 - 1 badanie oceniające ENZ+ADT vs PLC+ADT (ARCHES);
 - 2 badania oceniające ABI+ADT vs PLC+ADT (LATITUDE, STAMPEDE-2);
- 2 badania RWD oceniające DAR+ADT (Hu 2025, Liu 2024);
- analizę pośrednią MAIC dla porównania DAR+ADT vs ENZ+ADT (Armstrong 2025);
- 9 przeglądów systematycznych oceniających DAR+ADT.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – dla interwencji

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT				
ARANOTE (Saad 2024; Saad 2025a; Morgans2025; Saad 2025b; EPAR Nubeqa) NCT04736199 <u>Źródło finansowania:</u> Bayer, Orion Pharma	<u>Badanie:</u> - fazy III; - randomizowane (2:1); - ze stratyfikacją względem obecności przerzutów trzewnych (obecne vs brak) oraz względem uprzedniej terapii miejscowej (TAK vs NIE); - wieloośrodkowe; - z podwójnym zaślepieniem. <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> - Mediana czasu obserwacji (data odcięcia danych: 07.06.2024 r.): - w grupie interwencji: 25,3 mies.; - w grupie komparatora: 25,0 mies. - Zaktualizowana data odcięcia danych (dla OS): 10.01.2025 r.	<u>Interwencja:</u> DAR+ADT DAR p.o. w dawce 600 mg dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> , BID) w skojarzeniu z ADT. <u>Komparator:</u> PLC+ADT PLC podawane p.o. BID oraz ADT.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Mężczyźni w wieku ≥ 18 lat. - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak stercza. - Udokumentowana w badaniach obrazowych obecność przerzutów potwierdzona w procesie centralnej oceny radiologicznej. - Rozpoczęcie terapii ADT (agonistami lub antagonistami LHRH lub orchidektomia) w skojarzeniu z lub bez terapii antyandrogenowej lekami pierwszej generacji, nie wcześniej niż 12 tyg. przed randomizacją. Wymagano zakończenia terapii antyandrogenowej pierwszej generacji ≥ 1. dzień przed randomizacją. - Stopień sprawności 0–2 w skali ECOG. - Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dL, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$ (bez stosowania czynników wzrostu w czasie 4 tyg., ani transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed pobraniem próbek krwi na potrzeby oznaczeń laboratoryjnych na etapie skringingu). - Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek. - Wartości ALT i AST $\leq 1,5$x powyżej górnej granicy normy (GGN), bilirubina całkowita $\leq 1,5$x GGN oraz kreatynina $\leq 2,0$ x GGN w badaniach krwi wykonanych w trakcie skringingu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Przerzuty ograniczone do regionalnych węzłów chłonnych. „Superscan” w scyntygrafii kości charakteryzujący się intensywnym pochłanianiem środka kontrastowego, świadczący o wielu rozsianych przerzutach. - Uprzednia terapia ARPI lub CTH z powodu raka gruczołu krokowego. - Wynik badania histopatologicznego wskazujący na raka gruczołu krokowego o typie drobnokomórkowym, przewodowym lub neuroendokrynnym. - Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych. - Uprzednia terapia: - agonistami lub antagonistami LHRH rozpoczęta >12 tyg. przed randomizacją (z wyjątkiem terapii neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej trwającej ≤ 24 mies. i zakończonej ≥ 12 mies. przed randomizacją; - inhibitorami receptorów androgenowych drugiej generacji (enzalutamidem, darolutamidem, apalutamidem) lub innymi inhibitorami receptorów androgenowych w trakcie badań; - inhibitorami cytochromu P450 (CYP) 17 (takimi jak octan abirateronu lub ketokonazol p.o.) z powodu raka gruczołu krokowego; - chemioterapia (w tym terapia docetakselem) lub immunoterapia z powodu raka gruczołu krokowego; - glikokortykoidami (stosowanymi systemowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dobę);	<u>Pierwszorzędowy:</u> - rPFS zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (przerzuty w tkankach miękkich) oraz PCWG 3 (przerzuty do kości). <u>Pozostałe (wybrane):</u> - OS; - czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej; - czas do progresji do CRPC; - czas do progresji PSA; - niewykrywalny PSA ($<0,2$ ng/mL); - czas do wystąpienia progresji bólu; - jakość życia; - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- radiofarmaceutykami; - stosowanie innych terapii z powodu raka gruczołu krokowego (z wyjątkiem leczenia miejscowego i ADT). - Przebyta RTH (napromieniowanie wiązką zewnętrzną lub brachyterapia) w czasie 2 tyg. przed randomizacją. - Rozpoznana nadwrażliwość na badany lek, na leki z grupy, do której należy badany lek lub na którykolwiek ze składników leków przyjmowanych w ramach badania. - Nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub jakiegokolwiek innej zmiany nowotworowej <i>in situ</i> w całkowitej remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją. - Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, wykrywalne zakażenie HIV lub przewlekła choroba wątroby wymagająca leczenia. - Udar, zawał, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA w czasie 6 mies. przed randomizacją. - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg). - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub przebyty zabieg, który w ocenie badacza może znacząco wpływać na wchłanianie leku. <u>Liczba pacjentów:</u> - DAR+ADT: N=446; - PLC+ADT: N=223.	
RWD				
Liu 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak	<u>Badanie:</u> - retrospektywne; - dwuśrodkowe (Chiny); - jednoramienne; - otwarte. <u>Okres obserwacji:</u> - Mediana czasu obserwacji: 9,3 mies.	<u>Interwencja:</u> DAR+ADT DAR p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z ADT. <u>Komparator:</u> brak.	<u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 r.ż. - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego. - Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Ciężkie choroby sercowo-naczyniowe. - Ciężka niewydolność wątroby lub nerek. - Uczulenie na DAR. <u>Liczba pacjentów:</u> - DAR+ADT: N=51.	<u>Pierwszorzędowy:</u> - redukcja PSA. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - czas do redukcji PSA o $\geq 50\%$ (PSA50); - czas do redukcji PSA o $\geq 90\%$ (PSA90); - czas do istotnego spadku PSA; - najniższy odnotowany poziom PSA (PSA nadir) $< 0,02$ ng/mL; - odsetek pacjentów z PSA $< 0,2$ ng/mL; - profil bezpieczeństwa.
Hu 2025	<u>Badanie:</u> retrospektywne;	<u>Interwencja:</u> DAR+ADT	<u>Kryteria włączenia:</u> Cytologicznie lub patologicznie potwierdzony gruczolakorak stercza.	<u>Pierwszorzędowy:</u>

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<u>Źródło finansowania:</u> Network and Data Security Key Laboratory of Sichuan Province, Chuan Gan Yan	• jednośrodkowe (Chiny); • z grupą kontrolną. <u>Okres obserwacji:</u> • Mediana czasu obserwacji: ○ DAR+ADT: 12,0 mies.; ○ ABI+ADT: 17,4 mies.	DAR p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z ADT. <u>Komparator:</u> ABI+ADT ABI p.o. w dawce 1000 mg QD w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg BID oraz ADT.	• Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG. • Stosowanie terapii DAR+ADT lub ABI+ADT przez co najmniej 1 miesiąc oraz kompletne dane z obserwacji. • W trakcie leczenia poziom testosteronu utrzymywał się na poziomie kastracyjnym (<50 ng/ml lub <1,7 nmol/L). <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Terapia DOC stosowana wcześniej lub w trakcie obserwacji. • Obecność nieodpowiednio kontrolowanych poważnych chorób współistniejących. • Równoczesne stosowanie paliatywnej radioterapii, leczenia chirurgicznego o charakterze paliatywnym lub implantacji cząsteczek. • Historia innych pierwotnych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem pacjentów z rakiem <i>in situ</i>, którzy nie mieli oznak choroby przez co najmniej 5 lat i nie wymagali leczenia. <u>Liczba pacjentów:</u> • DAR+ADT: N=96; • ABI+ADT: N=82.	• czas do progresji do mCRPC. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • OS; • rPFS; • czas do progresji PSA; • czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej; • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.1 oraz aneksie D.1 i D.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dla interwencji) zostały opisane w rozdziale 7. (opracowania wtórne) AKL wnioskodawcy, a włączone analizy pośrednie w rozdziale [] oraz 4.4 (analiza MAIC).

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego dla komparatorów włączono badania TITAN (APA+ADT), ARCHES (ENZ+ADT) oraz LATITUDE i STAMPEDE-2 (ABI+ADT). Wymienione badania były wieloośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi. Trzy z nich stanowiły podwójnie zaślepięone badania fazy III (TITAN, ARCHES, LATITUDE), natomiast STAMPEDE-2 było badaniem otwartym, obejmującym fazę II i III. Szczegółowy opis wskazanych badań znajduje się w aneksie D.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazach Medline, Embase, Cochrane Library jak również przeszukał rejestry badań klinicznych, doniesienia konferencyjne, strony internetowe agencji regulatorowych (EMA, FDA) oraz strony internetowe producenta leku. Ze względu na niezidentyfikowanie badań typu *head-to-head* porównujących wnioskowaną technologię z przyjętymi w analizach komparatorami przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie ukierunkowane na identyfikację badań dotyczących tych substancji w celu przeprowadzenia porównania pośredniego.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca dokonał prawidłowej oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań pierwotnych i wtórnych.

Wnioskodawca ocenił jakości randomizowanych badań klinicznych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2). W głównym badaniu ARANOTE ryzyko zostało ocenione na niskie. W przypadku badań dla komparatorów (TITAN, ARCHES, LATITUDE, STAMPEDE 2) stwierdzono pewne ograniczenia.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt. Badanie Hu 2025 otrzymało 5 punktów.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*, NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Badanie Liu 2024 otrzymało 5 punktów.

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II. Wiarygodność przeglądów systematycznych oceniono jako niską i krytycznie niską.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie E. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę oraz analityków:

- Badanie ARANOTE nie obejmowało pacjentów wcześniej leczonych DOC, podczas gdy populacja objęta wnioskiem refundacyjnym uwzględnia również takich chorych.
- Brak badań bezpośrednio porównujących DAR+ADT z innymi terapiami dwulekowymi.
- Niedojrzałe dane.
- Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej w całości były przeprowadzone na populacji azjatyckiej.
- Ograniczenia metodologiczne analizy MAIC dla porównania DAR+ADT vs ENZ+ADT – analiza MAIC została wykonana bez pełnej identyfikacji i korekty kluczowych modyfikatorów efektu, w szczególności dla stanu sprawności (ECOG), który jest uznawany za jeden z głównych czynników różnicujących rokowanie i odpowiedź terapeutyczną w mHSPC.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ze względu na brak badań *head-to-head* porównujących wnioskowaną technologię ze wskazanymi komparatorami wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie (), a w ramach uzupełnienia uwzględnił wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem metody MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*) oceniające skuteczność EZD+ADT względem DAR+ADT w leczeniu mHSPC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę dotyczące analizy MAIC:

- Ograniczona identyfikacja modyfikatorów efektu – nie przeprowadzono pełnej, systematycznej selekcji klinicznie istotnych zmiennych. Kluczowy czynnik rokowniczy w mHSPC – stan sprawności wg ECOG – uwzględniono jedynie w analizie wrażliwości, co nie eliminuje ryzyka niepełnego zrównoważenia populacji po dopasowaniu.
- Znaczna redukcja efektywnej liczebności próby (ESS). Po dopasowaniu ESS w populacji ITT zmniejszyła się z 1150 do 319 pacjentów (-72%), a w analizie z uwzględnieniem ECOG do 196 pacjentów (-83%), co istotnie zwiększa niepewność estymacji i ogranicza wiarygodność porównań.
- Utrzymujące się różnice kliniczne między badaniami. Pomimo dopasowania obserwowano m.in. wyższe wyjściowe PSA, większy odsetek pacjentów z ECOG 1–2 oraz różnice w zaawansowaniu i dynamice choroby w badaniu dla DAR+ADT, co mogło sprzyjać krótszemu czasowi do progresji i wpływać na obserwowaną przewagę ENZ+ADT.
- Różnice w długości obserwacji i dojrzałości danych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie [REDACTED] DAR+ADT względem komparatorów [REDACTED]

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

Jakość życia

Porównanie pośrednie (MAIC) DAR+ADT vs ENZ+ADT

W celu uzupełnienia analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem metody *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) zestawiającego darolutamid w skojarzeniu z ADT (DAR+ADT) oraz enzalutamid w skojarzeniu z ADT (ENZ+ADT). Analiza została przeprowadzona w wariancie zakotwiczonym (*anchored MAIC*) z wykorzystaniem wspólnego komparatora, tj. PLC+ADT, zastosowanego w badaniach ARCHES (ENZ+ADT vs PLC+ADT) oraz ARANOTE (DAR+ADT vs PLC+ADT).

W analizie po dopasowaniu populacji metodą MAIC wykazano, że terapia DAR+ADT wiązała się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) w porównaniu z ENZ+ADT, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji DOC-naïve. Analogicznie, w odniesieniu do czasu do progresji choroby do stadium opornego na kastrację (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC), analiza MAIC wykazała istotnie statystyczną różnicę pomiędzy terapiami DAR+ADT i ENZ+ADT, wskazując na mniej korzystny wynik dla DAR+ADT.

Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie czasu do progresji PSA ani czasu do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej, zarówno w populacji ITT, jak i w analizach wrażliwości. W porównaniach wykonanych przed dopasowaniem populacji z zastosowaniem metody Buchera nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ENZ+ADT a DAR+ADT dla większości z analizowanych punktów końcowych, natomiast zaobserwowano istotne różnice w zakresie czasu do rozwoju mCRPC oraz czasu do progresji PSA.

Tabela 10. Zestawienie wyników analizy MAIC

Punkt końcowy	Populacja	Przed dopasowaniem (Bucher)			Po dopasowaniu (MAIC)		
		N	HR [95% CI]	p	ESS	HR [95% CI]	p
rPFS [mies.]	ITT	1150	0,72 [0,50; 1,05]	0,09	319	0,54 [0,32; 0,93]	0,03
	DOC-naïve	945	0,69 [0,46; 1,01]	0,06	263	0,47 [0,26; 0,84]	0,01
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii [mies.]	ITT	1150	0,70 [0,43; 1,13]	0,14	319	0,65 [0,34; 1,24]	0,19
	DOC-naïve	945	0,65 [0,39; 1,08]	0,10	263	0,57 [0,28; 1,17]	0,13
Czas do mCRPC [mies.]	ITT	1150	0,70 [0,50; 0,98]	0,04	319	0,57 [0,34; 0,94]	0,03
	DOC-naïve	945	0,63 [0,44; 0,90]	0,01	263	0,46 [0,27; 0,79]	0,01
Czas do progresji PSA [mies.]	ITT	1150	0,61 [0,39; 0,96]	0,03	319	0,61 [0,29; 1,30]	0,20
	DOC-naïve	945	0,58 [0,37; 0,91]	0,02	263	0,48 [0,21; 1,10]	0,08

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 71-73.

Wyniki analizy MAIC należy interpretować z ostrożnością ze względu na istotne ograniczenia metodyczne, w szczególności znaczną redukcję efektywnej liczebności próby po dopasowaniu oraz porównanie pośrednie danych pochodzących z odrębnych badań o różnej dojrzałości i czasie obserwacji, co ogranicza możliwość jednoznacznego wnioskowania o względnej skuteczności terapii.

Porównanie DAR+ADT vs PLC+ADT

Skuteczność kliniczna

W randomizowanym badaniu III fazy ARANOTE wykazano, że darolutamid (DAR) w skojarzeniu z androgenową terapią deprywacyjną (ang. *androgen-deprivation therapy*, ADT) istotnie wydłuża przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (ang. *radiographic progression free survival*, rPFS) w porównaniu z PLC+ADT, redukując ryzyko progresji radiologicznej lub zgonu o 46% (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,71; p < 0,0001). Mediana rPFS nie została osiągnięta w grupie darolutamidu, podczas gdy w grupie placebo wynosiła 25,0 miesięcy. Wskaźniki rPFS po 24 miesiącach wyniosły 70,3% w grupie otrzymującej darolutamid i 52,1% w grupie otrzymującej placebo.

Przy obecnym odcięciu danych w żadnym z ramion badania nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS). Należy jednak podkreślić, że badanie zakończono w styczniu 2026 roku, w związku z czym oczekiwane jest uzyskanie bardziej dojrzałych danych dotyczących OS dla dłuższego okresu obserwacji.

Tabela 11. Wyniki skuteczności – porównanie bezpośrednie DAR+ADT vs PLC+ADT (ARANOTE, ITT) (data odcięcia: 07.06.2024 r.)

Punkt końcowy	DAR+ADT N=446	PLC+ADT N=223	HR [95% CI]	p
Przeżycie wolne od radiologicznej progresji (rPFS), mies. ¹	NR [NR; NR]	25,0 [19,0; NR]	0,54 [0,41; 0,71]	<0,0001
Przeżycie całkowite (OS), mies. ²	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,78 [0,58; 1,05]	0,0473*
Czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej, mies. ¹	NR [NR; NR]	NR [27,7; NR]	0,40 [0,29; 0,56]	<0,0001
Czas do progresji do stadium CRPC, mies. ¹	NR [NR; NR]	13,8 [12,0; 16,8]	0,40 [0,32; 0,51]	<0,0001
Czas do progresji PSA, mies. ¹	NR [NR; NR]	16,8 [13,9; 20,1]	0,31 [0,23; 0,41]	<0,0001
Odsetek pacjentów z niewykrywalnym PSA (<0,2 ng/ml) ¹	62,6% (266/425 ³)	18,5% (39/211 ³)	RR = 3,39 [2,53; 4,54]	<0,0001

NR – nie osiągnięto, CRPC (ang. *castration resistant prostate cancer*) – rak prostaty oporny na kastrację, PSA (ang. *prostate specific antigen*) – swoisty antygen gruczołu krokowego, PLC – placebo, DAR – darolutamid, ADT – androgenowa terapia deprywacyjna

* Wartość p dla OS nie osiągnęła wstępnie zdefiniowanego progu istotności statystycznej; dane dotyczące OS są niedojrzałe.

¹ mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. dla DAR+ADT oraz 25,0 mies. dla PLC+ADT

² mediana okresu obserwacji wynosiła 31,4 mies. dla DAR+ADT i mediana 30,5 mies. dla grupy PLC+ADT; termin zakończenia zbierania danych to 10 stycznia 2025.

³ Punkt końcowy oceniano w grupie pacjentów z wykrywalnym stężeniem PSA w momencie *baseline*.

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 51-61.

W ramach badania ARANOTE przeprowadzono analizy w podgrupach dla rPFS oraz OS, uwzględniające kluczowe cechy demograficzne i kliniczne pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie interakcji pomiędzy leczeniem a analizowanymi zmiennymi. Wyniki analiz w podgrupach należy jednak interpretować ostrożnie ze względu na ich eksploracyjny charakter oraz ograniczoną liczbę zdarzeń, w szczególności w analizach OS.

Przeprowadzono także dodatkową analizę eksploracyjną zależności wyników leczenia od wyjściowej wartości PSA. Zaobserwowano, że pacjenci z niższym poziomem PSA charakteryzowali się korzystniejszym rokowaniem w zakresie rPFS i OS, natomiast obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Jakość życia i objawy raportowane przez pacjentów (PRO)

W badaniu ARANOTE jakość życia i objawy raportowane przez pacjentów oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-P oraz kwestionariusza BPI-SF.

Tabela 12. Jakość życia – porównanie DAR+ADT vs PLC+ADT

Punkt końcowy	DAR+ADT	PLC+ADT	HR [95% CI]	p
Czas do pogorszenia jakości życia (FACT-P), mies.	16,6 [12,5; 19,5]	11,5 [8,7; 14,0]	0,76 [0,61; 0,93]	0,0045
Czas do progresji bólu (BPI-SF), mies.	NR [NR; NR]	29,9 [29,7; NR]	0,72 [0,54; 0,96]	0,0115

Źródło: AKL wnioskodawcy, s. 61-63.

Stosowanie darolutamidu w skojarzeniu z ADT w badaniu ARANOTE wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej kwestionariuszem FACT-P oraz opóźnieniem progresji bólu w porównaniu z PLC+ADT.

Opracowania wtórne

Przeglądy systematyczne uwzględnione w analizie (9 publikacji: Dottorini 2025, Flauto 2025, Hoeh 2024, Lu 2025, Matsukawa 2025, Melchior 2026, Riaz 2026, Shore 2025, Zhou 2025) wskazują, że darolutamid w skojarzeniu z ADT cechuje się skutecznością porównywalną z innymi terapiami dwulekowymi ARPI+ADT (apalutamid, enzalutamid, abirateron) w leczeniu mHSPC – nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie OS i PFS/rPFS pomiędzy tymi schematami. Szczegółowy opis opracowań wtórnych znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej uwzględniono dwa badania obserwacyjne (oba przeprowadzone na populacji azjatyckiej) prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej:

- Hu 2025 – retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną, porównujące DAR+ADT z ABI+ADT:
 - DAR+ADT wiązał się z istotnie lepszymi rezultatami klinicznymi w porównaniu z ABI+ADT (m.in. rPFS, OS, czas do CRPC, odsetki odpowiedzi PSA).
- Liu 2024 – retrospektywne badanie jednoramienne oceniające DAR+ADT:
 - Odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi PSA u chorych leczonych DAR+ADT.

Jednak ze względu na charakter retrospektywny, brak randomizacji i ograniczoną możliwość kontroli zmiennych zakłócających oraz fakt, że oba badania obejmują wyłącznie populację azjatycką, wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Tabela 13. Wyniki efektywności rzeczywistej (RWD) – Hu 2025 (DAR+ADT vs ABI+ADT)

Punkt końcowy	DAR+ADT	ABI+ADT	Efekt względny (95% CI)	Wartość p
Mediana rPFS	NR	NR	HR=0,21 (0,09; 0,51)	0,001
Mediana OS	NR	NR	HR=0,31 (0,10; 0,93)	0,037
Czas do CRPC, mediana	NR	17,3 mies. [NR; NR]	HR=0,41 (0,23; 0,71)	0,002
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii, mediana	NR	NR	HR=0,23 (0,07; 0,82)	0,023
Czas do progresji PSA, mediana	NR	22,3 mies. [NR; NR]	HR=0,42 (0,23; 0,78)	0,006

Punkt końcowy	DAR+ADT	ABI+ADT	Efekt względny (95% CI)	Wartość p
Odsetek pacjentów z PSA <0,2 ng/mL	86,5%	70,7%	RR=1,22 (1,04; 1,43) Różnica +15,8 p.p.	0,010
Odsetek pacjentów z PSA50 (≥50% spadku)	94,1%	70,7%	RR=1,33 (1,11; 1,59) Różnica +23,4 p.p.	0,002
Odsetek pacjentów z PSA90 (≥90% spadku)	78,4%	56,9%	RR=1,38 (1,06; 1,80) Różnica +21,5 p.p.	0,017
Czas do progresji bólu, mediana	NR	NR	HR=0,37 (0,16; 0,90)	0,028

NR – nie osiągnięto

Źródło: AKL wnioskodawcy, s.74-79.

W badaniu Liu 2024 osiągnięto poniższe wyniki:

- PSA50 – 93,5% po 3 mies., 92,6% po 6 mies.
- PSA90 – 80,4% po 3 mies., 81,5% po 6 mies.
- PSA <0,2 ng/mL – 72,5% pacjentów (mediana czasu do <0,2: 1,98 mies.).
- Mediana czasu do PSA50: 0.97 mies.; do PSA90: 1.27 mies.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie () DAR+ADT względem komparatorów ()

[illegible]

Porównanie pośrednie (MAIC) DAR+ADT vs ENZ+ADT

W analizie MAIC (Armstrong 2025) nie uwzględniono wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Porównanie DAR+ADT vs PLC+ADT

Wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa w badaniu ARANOTE oparto na obliczeniach własnych wnioskodawcy, polegających na wyznaczeniu miar względnych oraz ich 95% przedziałów ufności. Najważniejsze obserwacje dotyczące bezpieczeństwa:

- Częstość zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń w stopniu ≥ 3 . oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) była zbliżona w obu ramionach badania i wynosiła odpowiednio 91% vs 90%, 35,5% vs 35,7% oraz 23,6% vs 23,5% dla DAR+ADT i PLC+ADT.
- AE prowadzące do odstawienia leczenia występowały rzadziej w grupie DAR+ADT (6,1%) niż w grupie placebo (9,0%), przy czym różnica ta nie była istotna: RR=0.67 (95% CI: 0.38; 1.17).

- Zdarzenia prowadzące do zgonu występowały na porównywalnym poziomie (4,7% vs 5,4%).
- W analizie poszczególnych kategorii AE nie odnotowano istotnych różnic między DAR+ADT i PLC+ADT. Najczęstsze (>10% pacjentów) działania niepożądane to:
 - anemia,
 - bóle stawów,
 - zakażenia układu moczowego.
- Zdarzenia szczególnego zainteresowania (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, zmęczenie, zaburzenia metaboliczne) również występowały z podobną częstością — bez sygnałów o zwiększonym ryzyku w grupie darolutamidu.
- Ogólny charakter AE był łagodny do umiarkowanego, a profil zdarzeń był zbliżony z mechanizmem działania leku oraz nie odbiegał od znanego profilu ARPI.

Tabela 15. Bezpieczeństwo – porównanie DAR+ADT vs PLC+ADT

Punkt końcowy	DAR+ADT	PLC+ADT	RR (95% CI)
AE ogółem	91,0%	90,0%	1,01 [0,96; 1,07]
AE stopnia ≥ 3 .	35,5%	35,7%	0,99 [0,80; 1,23]
SAE	23,6%	23,5%	1,00 [0,75; 1,34]
AE związane z leczeniem	32,4%	29,0%	1,12 [0,87; 1,43]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	6,1%	9,0%	0,67 [0,38; 1,17]
AE prowadzące do zgonu	4,7%	5,4%	0,87 [0,44; 1,73]

AE (ang. *adverse event*) – zdarzenie niepożądane, SAE (ang. *serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane

Źródło: AKL wnioskodawcy, s.64-65, 90.

Przeglądy systematyczne

Jedynie w 4 przeglądach systematycznych analizowano bezpieczeństwo:

- Lu 2025 – schemat DAR+ADT charakteryzował się korzystniejszym profilem w zakresie zmęczenia oraz nadciśnienia w porównaniu z innymi ARPI oraz nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych ≥ 3 . stopnia.
- Shore 2025 – schemat DAR+ADT wyróżniał się najlepszym profilem bezpieczeństwa spośród wszystkich schematów ARPI+ADT, osiągając najniższe ryzyko ciężkich działań niepożądanych, poważnych AE oraz przerwania leczenia, z wynikami porównywalnymi do samej ADT.
- Matsukawa 2025 – schemat DAR+ADT wykazał najniższą częstość ciężkich działań niepożądanych (≥ 3 . stopnia) spośród wszystkich terapii skojarzonych, jednocześnie nie odnotowano istotnego zwiększenia ogólnej toksyczności w porównaniu z innymi dubletami ARPI lub terapiami trójkowymi.
- Melchior 2025 – wszystkie ARPI cechowały się większą toksycznością niż sama ADT, z wyjątkiem darolutamidu (OR = 0,99; 95% CI: 0,71; 1,39). W porównaniu z darolutamidem enzalutamid (OR = 2,03; 95% CI: 1,08; 3,80) oraz abirateron (OR = 3,18; 95% CI 1,74; 5,80) wiązały się z wyższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia.

RWD

- W badaniach RWD darolutamid wykazywał niską częstość zgłaszanych zdarzeń niepożądanych. W badaniu Liu 2024 zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5,9% pacjentów i wszystkie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie (1.–2. stopnia), bez zdarzeń ≥ 3 . stopnia.
- W badaniu Hu 2025 odnotowano AE u 22,9% pacjentów leczonych DAR+ADT, również bez żadnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia, a częstość AE była niższa niż w grupie ABI+ADT (32,9%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo wyznaczono współczynnik kosztów-użyteczności (CUR).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT) porównano ze schematami APA+ADT (apalutamid w skojarzeniu z ADT), ENZ+ADT (enzalutamid w skojarzeniu z ADT) i ABI+ADT (octan abirateronu w skojarzeniu z ADT).

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z mHSPC, w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem DOC.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Założono, że wszyscy pacjenci będą spełniali kryteria odpłatności „65+” (ADT finansowane są w ramach wykazu A leków refundowanych z ryczałtową dopłatą pacjenta). Przyjęto założenie, że koszt ADT dla perspektywy NFZ + pacjent będzie tożsamy z kosztem z perspektywy płatnika publicznego. W związku z przedstawionymi założeniami wnioskodawca przedstawił wyniki jedynie dla perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Obliczenia przeprowadzono w sposób uproszczony poprzez oszacowanie kosztów rocznej ciągłej terapii. W ramach przeprowadzonej analizy nie modelowano efektywności interwencji. W analizie nie uwzględniono również stanów zdrowia, przerywania leczenia i przepływu pacjentów między interwencjami.

Użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej określono na podstawie danych z odnalezionego przeglądu systematycznego. Wyznaczona wartość użyteczności, odnosząca się do stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej, przyjęta została jako jednakowa dla wszystkich rozpatrywanych interwencji i uwzględniona została wyłącznie w celu spełnienia formalnego wymogu obliczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (CUR).

Model CMA został opracowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, w pliku obliczeniowym równolegle przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna



Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.2 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia.

Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów przedstawiono w rozdziale 3.3 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (brak modelowania) przyjęto jednakową wartość użyteczności niezależnie od stosowanej interwencji.

W ramach analizy wykorzystano wartość średnią z odnalezionych badań równą 0,82 (rozdział 3.1 AE wnioskodawcy).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej [w PLN] – perspektywa płatnika publicznego

Kategoria	DAR+ADT	APA+ADT	ENZ+ADT	ABI+ADT
Bez RSS				
Koszty leków				
W tym koszt DAR				
Koszty podania				
Koszty kwalifikacji i monitorowania				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne DAR+ADT vs	-	95 480	89 245	178 786
Z RSS				
Koszty leków				
W tym koszt DAR				
Koszty podania				
Koszty kwalifikacji i monitorowania				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne DAR+ADT vs	-			

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 4.2, A1.

W wariantcie bez RSS oceniana technologia jest droższa względem każdego z komparatorów.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na fakt, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, zgodnie z zapisami rozporządzenia ws. wymagań minimalnych wnioskodawca wyznaczył współczynnik wyników zdrowotnych

uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologie opcjonalne, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych.

Tabela 17. Wartość QALY i współczynniki CUR

	DAR+ADT	APA+ADT	ENZ+ADT	ABI+ADT
QALY	0,82	0,82	0,82	0,82
CUR [PLN/QALY]	RSS: Bez RSS: 	RSS/ bez RSS: 	RSS/ bez RSS: 	RSS/ bez RSS:

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 4.2, A1.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 wnioskodawca oszacował urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku. Według oszacowań wnioskodawcy najkorzystniejszy współczynnik uzyskano dla schematu [REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizę przeprowadzono dla parametrów które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

W ramach przeprowadzonej analizy testowano 3 scenariusze alternatywne:

- Mediana_czasu_terapii – uwzględnienie krzywej czasu trwania terapii (nie uwzględniono w analizie podstawowej).
- Monit_chemia_MIN – częstość wizyt w ramach monitorowania ABI stosowanego w katalogu chemioterapii co 3 miesiące (w analizie podstawowej przyjęto monitorowanie co 2 miesiące).
- Monit_chemia_MAX – częstość wizyt w ramach monitorowania ABI stosowanego w katalogu chemioterapii co miesiąc (w analizie podstawowej przyjęto monitorowanie co 2 miesiące).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Omówiono w rozdziale 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA). Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że przyjęta technika analityczna jest niewłaściwa (szczegóły w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego, co zostało uzasadnione przez wnioskodawcę.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Zastosowany horyzont czasowy analizy jest odpowiedni dla zastosowanej techniki analitycznej, jednak nie pozwala, po przyjęciu różnic w skuteczności klinicznej obserwowanej w badaniach długoterminowych, na ocenę różnic klinicznych i ekonomicznych obserwowanych w horyzoncie dożywnym.
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?	nd	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Odpowiedź wnioskodawcy w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych: „Wykorzystany w analizie przegląd systematyczny (opublikowany w analizie ekonomicznej dla enzalutamidu) został przeprowadzony 5 września 2023 roku. W konsekwencji, w świetle wytycznych AOTMiT, przegląd ten jest aktualny.”
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca powołał się na 4 publikacje odnalezione w przeglądzie w analizie ekonomicznej dla enzalutamidu, w których raportowano użyteczność dla stanu mHSPC. W ramach niniejszej analizy wykorzystano wartość średnią z odnalezionych badań.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę jednokierunkową.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (AE, str. 28):

- *Metodyka analizy ekonomicznej została określona na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.*
- *Obliczenia przeprowadzono przy założeniu pełnej rocznej terapii interwencją i komparatorami. Nie uwzględniono przerywania terapii i zmiany leczenia. Biorąc pod uwagę wnioski z analizy klinicznej, w szczególności brak różnic w efektywności, brak jest podstaw do różnicowania częstości przerywania leczenia. Uwzględnienie jednakowych odsetków przerywania leczenia nie zmieniłoby wniosków z analizy (w tym w zakresie cen progowych, co wykazano w ramach analizy wrażliwości).*

Komentarz analityków Agencji:

- Wnioskodawca założył równorzędność terapeutyczną ocenianej technologii i komparatorów, w związku z czym przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że przyjęta technika analityczna jest niewłaściwa. Wobec braku wiarygodnych dowodów (*head-to-head*) wskazujących na równorzędność porównywanych interwencji należało przeprowadzić analizę kosztów użyteczności (CUA) lub kosztów konsekwencji (CCA) w zależności od uzyskanych wyników AKL. Analiza minimalizacji kosztów (CMA) powinna stanowić jeden z wariantów analizy. Wnioskodawca nie przedstawił w ramach uzupełnień analizy kosztów-użyteczności. Wybrana przez wnioskodawcę technika minimalizacji kosztów nie umożliwia pełnego wnioskowania o efektywności kosztowej ocenianej technologii względem komparatorów, co stanowi istotne ograniczenie przedstawionej analizy.
- W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego (koszty leków, podania oraz monitorowania leczenia). W analizie założono, że DAR oraz komparatory jako leki doustne nie będą generować dodatkowych kosztów związanych z ich podaniem. Koszty podania ADT pominięto, uznając za nieróżnicujące (jednakowe we wszystkich ramionach). Przyjęte podejście należy uznać za zasadne.

- W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uwzględnił aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w analizie APD, jednakże w analizie ekonomicznej odstąpiono od aktualizacji. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem uległy zmianie ceny dla abirateronu (ABI). Jednakże wpływ tych różnic na wyniki jest pomijalny.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono jego walidację. Obejmowała ona walidację wewnętrzną (sprawdzenie poprawności modelu pod kątem błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń) oraz walidację konwergencji (porównanie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego). Ze względu na krótki horyzont czasowy analizy oraz metodykę analizy odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej (ocena zgodności z danymi empirycznymi). Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

5.3.2. 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.



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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (tożsamej z perspektywą NFZ) (BIA rozdział 2.3).

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że DAR będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2026 roku.

Model

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Rozpatrywano dwa scenariusze wydatków płatnika publicznego:

- istniejący – w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, tj. braku finansowania DAR ze środków publicznych w populacji docelowej;
- nowy – w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu DAR ze środków publicznych w populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Dorośli mężczyźni z mHSPC, w przypadku braku możliwości lub braku kwalifikacji do leczenia z wykorzystaniem DOC. Wyodrębniono dwie podgrupy pacjentów, które po zsumowaniu, stanowiącą będą populację docelową tj.:

- nowo zdiagnozowani pacjenci z mHSPC;
- pacjenci zdiagnozowani z hormonowrażliwym nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmHSPC), u których doszło do progresji choroby (do mHSPC).

Szczegółowe dane dotyczące populacji docelowej przedstawiono w BIA wnioskodawcy, rozdział 2.5.

Udziały w rynku



Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Źródło: BIA wnioskodawcy, str. 29.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Bez RSS		RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne	17,01 mln	87,71 mln		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdział 3., aneks A.1.

W przypadku uwzględnienia RSS w 1. roku refundacji prognozowany jest wydatków całkowitych wynoszący ok. PLN, a w 2. roku ok. PLN. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia RSS, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie ok. 17,0 mln PLN w 1. roku oraz ok. 87,7 mln PLN w 2. roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki związane z leczeniem pacjentów z populacji docelowej, jeśli zmianie będą podlegać parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla sześciu wybranych parametrów (BIA wnioskodawcy, aneks A.2).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych KRN, danych literaturowych, danych z badań klinicznych oraz odpowiedzi ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	—
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w celu określenia udziałów leków uwzględnionych w analizie
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W podziale rynku uwzględniono komparatory przyjęte w analizie ekonomicznej. W APD i AKL ponadto przyjęto jako „komparator pomocniczy” ADT. Zgodnie z informacją przedstawioną przez wnioskodawcę „ADT nie odzwierciedla klinicznych alternatyw terapeutycznych, lecz służy jako komparator pomocniczy na potrzeby analizy klinicznej, umożliwiający konstrukcję sieci porównań i zachowanie spójności metodycznej” co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	—
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	—
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (dla sześciu wybranych parametrów).

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA, str. 36):

- W analizie wpływu na budżet wykorzystano dane kosztowe zaczerpnięte z analizy klinicznej i analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia tej analizy przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono wieloetapowo – niepewność związana z określeniem relacji między kolejnymi etapami, wpływa na niepewność ostatecznego oszacowania. Brak jest danych NFZ pozwalających na przeprowadzenie oszacowania, nie odnaleziono również badań klinicznych pozwalających na precyzyjne określenie wpływu niektórych kryteriów włączenia do programu lekowego na liczebność populacji docelowej.
- Schematy stosowane wśród pacjentów z populacji docelowej, a także ich rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym i nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Z powodu mnogości refundowanych wskazań oraz opóźnień w raportowaniu liczby chorych leczonych w programach lekowych, opinie ekspertów stanowią najbardziej wiarygodne źródło danych.
- W ostatnich latach zapisy programu lekowego B.56 ulegają stosunkowo częstym zmianom. Refundacją obejmowane są nowe technologie medyczne, a technologiom wcześniej refundowanym rozszerzane są wskazania refundacyjne. Z powodu tak dużej zmienności nie sposób jest prognozować praktykę kliniczną w oparciu o dane historyczne w leczeniu populacji docelowej w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zidentyfikowano rozbieżności w odniesieniu do prognozowanych udziałów w rynku ocenianej technologii między oszacowaniami wnioskodawcy a [REDACTED]
- Oszacowania udziałów rynkowych dla poszczególnych schematów dwulekowych opierają się [REDACTED]
[REDACTED] W związku z brakiem alternatywnych źródeł danych, przyjęte przez wnioskodawcę założenia obciążone są znaczną niepewnością.
- Istnieje niepewność dotycząca rzeczywistego przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Wartości prognozowanego rozpowszechnienia schematu DAR+ADT [REDACTED]
- Biorąc pod uwagę zidentyfikowane niepewności dotyczące szacowanej liczebności populacji docelowej jak również udziałów w rynku rozpatrywanych schematów dwulekowych, wyniki BIA mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego.
- Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i dane kosztowe analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

6.3.2. 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.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Eksperci nie zgłosili uwag do zapisów programu lekowego.

Uwagi analityków AOTMiT

Uwagi przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Uwagi do wybranych zapisów programu lekowego

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi analityków Agencji
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami apalutamidem albo enzalutamidem albo darolutamidem albo darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem 1) stadium wrażliwości na kastrację; 2) udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetakselem (w przypadku leczenia darolutamidem); (...)	nd	Należy rozważyć modyfikację zapisu w punkcie 2 poprzez doprecyzowanie fragmentu w nawiasie „(w przypadku leczenia darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem)”.
1. Dawkowanie leków (...) U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem powinno być prowadzone zgodnie z ChPL. (...)	nd	Dodanie proponowanego zapisu „U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem powinno być prowadzone zgodnie z ChPL.” może wprowadzać niespójność podejścia, z uwagi na fakt, iż ramach PL leczenia darolutamidem są również pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC). Leczenie tych chorych również powinno być prowadzone zgodnie z ChPL.
2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia (...) 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem); (...)	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (...) <u>Hepatotoksyczność</u> W przypadku nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby sugerujących idiosynkratyczne polekowe uszkodzenie wątroby, należy trwale przerwać leczenie darolutamidem.	Zgodnie z zapisami ChPL wskazującymi na możliwość wystąpienia hepatotoksyczności należy rozważyć oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) oraz aminotransferazy asparaginianowej (AST) również u pacjentów leczonych darolutamidem bez docetakselu. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu ARANOTE podwyższony poziom ALT i AST wystąpił u ok. 9% badanych w grupie DAR+ADT.

nd – nie dotyczy

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) we wskazaniu: leczenie dorosłych mężczyzn z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z deprywacją androgenową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Nubeqa i darolutamid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 pozytywną warunkowo. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na zbliżoną skuteczność DAR+ADT i innych schematów ARPI+ADT. W rekomendacji CDA-AMC zalecono refundację darolutamidu w ocenianym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, w tym zapewnienia, że koszt leczenia DAR+ADT nie przekroczy kosztu najtańszego refundowanego schematu ARPI+ADT.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Ponadto w APD (rozdział 5.) wnioskodawca przytoczył opinię agencji australijskiej (PBAC), która w 2023 r. wydała pozytywną rekomendację dla DAR w terapii potrójnej oraz rozszerzyła jej zakres o skojarzenie z ADT, na podstawie analogicznej skuteczności DAR do innych ARPI.

Tabela 23. Rekomendacje refundacyjne dla leku Nubeqa (darolutamid) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2025 Kanada Link	W połączeniu z terapią deprywacji androgenów w leczeniu przerzutowego raka prostaty wrażliwego na kastrację.	Rekomendacja pozytywna warunkowo <u>Uzasadnienie</u> • Na podstawie całości dostępnych dowodów Podkomisja Kanadyjskiej Komisji Ekspertów ds. Oceny Leków Onkologicznych (ang. <i>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee (pERC)</i>) stwierdziła, że darolutamid w połączeniu z ADT wykazuje porównywalne korzyści kliniczne i ryzyko niepożądanych zdarzeń w zestawieniu z innymi schematami leczenia opartymi na inhibitorach szlaku receptora androgenowego (ARPI) w połączeniu z ADT (tj. APA+ADT, ENZ+ADT oraz octan abirateronu i prednizon+ADT), a zatem ma akceptowalną wartość kliniczną. Dane z kluczowego badania klinicznego III fazy wykazały, że darolutamid w połączeniu z ADT przyniósł klinicznie istotną poprawę w porównaniu z placebo w połączeniu z ADT w zakresie wyników istotnych dla leczenia mCSPC, w tym radiograficznego czasu przeżycia bez progresji choroby (rPFS) oraz czasu do wystąpienia przerzutowego raka prostaty opornego na kastrację. Choć wyniki metaanalizy sieciowej obarczone były znaczną niepewnością, sugerowały one, że darolutamid w skojarzeniu z ADT osiąga porównywalną skuteczność w zakresie rPFS względem innych schematów opartych na ARPI podawanych z ADT. • Pacjenci i lekarze wskazali na potrzebę zapewnienia dodatkowych opcji terapeutycznych dla pacjentów, u których występują uciążliwe lub nie do zniesienia działania niepożądane związane z alternatywnymi schematami leczenia opartymi na ARPI w połączeniu z ADT, a także dla tych, u których istnieje ryzyko interakcji międzylekowych w przypadku stosowania tych schematów. Podkomisja zauważyła, że połączenie darolutamidu z ADT może wiązać się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych i mniejszą liczbą interakcji międzylekowych niż alternatywne schematy leczenia oparte na ARPI w połączeniu z ADT. <u>Warunki refundacji</u> • Refundacja produktu Nubeqa powinna odbywać się zgodnie z kryteriami stosowanymi w programach lekowych dla pozostałych schematów ARPI+ADT w leczeniu mCSPC. • Koszt leczenia darolutamidem w połączeniu z ADT w ramach programu lekowego nie może przekraczać kosztu leczenia najtańszym schematem ARPI+ADT w tym samym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2026 Niemcy Link	Leczenie dorosłych mężczyzn z przerzutowym rakiem prostaty wrażliwym na hormony (mHSPC) w połączeniu z terapią deprywacji androgenów.	Rekomendacja pozytywna Na posiedzeniu w dniu 19 lutego 2026 r. zgromadzenie przyjęło rezolucję w sprawie zmiany dyrektywy w sprawie produktów leczniczych. Wyniki ogólnej oceny nie wykazały ani pozytywnego, ani negatywnego wpływu darolutamidu stosowanego w skojarzeniu z ADT w porównaniu z apalutamidem stosowanym w skojarzeniu z ADT. Nie wykazano zatem dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania darolutamidu w skojarzeniu z ADT.
NICE 2025 Wielka Brytania Link	W połączeniu z terapią deprywacji androgenów w leczeniu wrażliwego na hormony przerzutowego raka prostaty.	Rekomendacja pozytywna Darolutamid w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej (ADT) może być stosowany u dorosłych chorych z mCSPC wyłącznie w przypadku pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia docetakselem, oraz pod warunkiem, że lek jest udostępniany przez firmę na zasadach określonych w obowiązującym porozumieniu handlowym. <u>Uzasadnienie</u> - Wyniki badań klinicznych wskazują, że darolutamid w połączeniu z ADT jest skuteczniejszy niż placebo. Darolutamidu w połączeniu z ADT nie porównano bezpośrednio w badaniach klinicznych z apalutamidem w połączeniu z ADT. Jednak na podstawie porównań pośrednich można wnioskować, że prawdopodobnie jest on również skuteczny. - Przeprowadzone porównanie kosztów wskazuje, że koszty leczenia darolutamidem w połączeniu z ADT są podobne lub niższe od kosztów leczenia apalutamidem w połączeniu z ADT. Aby darolutamid w połączeniu z ADT mógł zostać zalecony jako opcja terapeutyczna, jego koszty muszą być niższe lub porównywalne z kosztami jednej terapii porównawczej zalecanej w opublikowanych wytycznych dotyczących oceny technologii medycznych.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 24. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak			
Belgia	Tak	Tak			
Bulgaria	Tak	Tak			
Chorwacja	Tak	Tak			
Cypr	Tak	Tak			
Czechy	Tak	Tak			
Dania	Tak	Tak			
Estonia	Tak	Tak			
Finlandia	Tak	Tak			
Francja	Tak	Tak			
Grecja	Tak	Tak			
Hiszpania	Tak	Tak			
Holandia	Tak	Tak			
Irlandia	Tak	Tak			
Islandia	Nie	Nie dotyczy			
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy			
Litwa	Tak	Tak			
Luksemburg	Tak	Tak			
Łotwa	Tak	Tak			
Malta	Nie	Nie dotyczy			
Niemcy	Tak	Tak			
Norwegia	Tak	Tak			

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy			
Rumunia	Tak	Tak			
Słowacja	Tak	Tak			
Słowenia	Tak	Tak			
Szwajcaria	Tak	Tak			
Szwecja	Tak	Tak			
Węgry	Nie	Nie dotyczy			
Włochy	Tak	Tak			

Według informacji pierwotnie przedstawionych przez wnioskodawcę, Nubeqa jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Według zaktualizowanych informacji pierwotnie przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Nubeqa

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 2.0. HTA Consulting, luty 2026, Kraków
Analiza kliniczna	Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna, wersja 2.0. HTA Consulting, luty 2026, Kraków
Analiza ekonomiczna	Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0. HTA Consulting, październik 2025, Kraków
Analiza wpływu na budżet	Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0. HTA Consulting, październik 2025, Kraków
Odpowiedź na wymagania minimalne	Bayer Sp. z o.o. Odpowiedzi na uwagi AOTMiT dot. niespełnienia wymagań minimalnych zawarte w piśmie z dnia 11.02.2026 r, OTLI.4131.1.2026.2.MRd. 03.03.2026 r., Warszawa

Badania pierwotne i wtórne

Armstrong 2025	Armstrong AJ, Pandya BJ, Bhaduria HS, Ganguli A, Daki V, Moura A, Azad AA. (2025) Matching-adjusted indirect comparison of enzalutamide versus darolutamide doublet in mHSPC. <i>Future Oncology</i> 1–11; https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2526324
Dottorini 2025	Dottorini L, Sarno I, Iaculli A, Menna GD, Hussein Y, Vavassori I, Rossitto M, Luciani A, Petrelli F. (2025) Reassessing the Evidence: Is Intensified Therapy Justified in Older Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer? <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 23(5):102410. DOI: 10.1016/j.clgc.2025.102410
Flauto 2025	Flauto F, Neola G, Caso C, Signori A, Fornarini G, Scagliarini S, Rossetti S, Crocetto F, Grillone F, Di Costanzo F, Rescigno P, Contedua V, Banna GL, Caffo O, Maruzzo M, i in. (2025) Evaluating Treatment Efficacy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients with Visceral Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>European Urology Oncology</i> . https://doi.org/10.1016/j.euo.2025.06.008
Hoeh 2024	Hoeh B, Wenzel M, Tian Z, Karakiewicz PI, Saad F, Steuber T, Graefen M, Tilki D, Herout R, Thomas C, Chun FK-H, Mandel P. (2024) Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: An Updated Network Meta-analysis Including ARANOTE Data. <i>European Urology Focus</i> . DOI: 10.1016/j.euf.2024.11.004
Hu 2025	Hu T, Zhou F, Zheng Y, Luo B, Zhang Y, Gu C, Wang G, Zhang J, Tian J, Nie Y, Feng Y, Ren S, Di W, Wang D. (2025) Efficacy and safety of darolutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in combination with ADT for mHSPC: a real-world clinical retrospective study. <i>Front. Pharmacol.</i> 16:1608339. DOI: 10.3389/fphar.2025.1608339
Liu 2024	Liu J, Wang S, Yang Y, Wang S, Campobasso D, Tan YG, Gao Q, Yang L, Cao Y, Ji Y, Du P, Zhang B. (2024) Real-world retrospective study of prostate-specific antigen and safety assessment with darolutamide plus androgen deprivation therapy for metastasis hormone-sensitive prostate cancer. <i>Transl Androl Urol</i> 13(3):433–441. DOI: 10.21037/tau-24-96
Lu 2025	Lu J, Zhang F, Liu M, Jian, Tengting. (2025) An updated systematic review and network meta-analysis on combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with high- versus low-volume diseases. https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5286119
Matsukawa 2025	Matsukawa A, Litterio G, Cormio A, Miszczyk M, Kardoust Parizi M, Fazekas T, Tsuboi I, Mancon S, Schulz RJ, Laukhtina E, Rajwa P, Mori K, Chlosta P, Marchioni M, Schips L, i in. (2025) An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis of First-Line Triplet vs. Doublet Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. <i>Cancers</i> 17(2):205; DOI: 10.3390/cancers17020205
Melchior 2026	Melchior F, Koett M, Keller F, Artamonova N, Giannini G, Kafka M, Ladurner M, Neuwirt H, Bektic J, Horninger W, Heidegger I. (2026) Integration of Darolutamide in the Treatment Landscape for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Efficacy and Safety. <i>European Urology Open Science</i> 83:72–82. https://doi.org/10.1016/j.euros.2025.11.011
Riaz 2026	Riaz IB, Ahmed Naqvi SA, Faisal KS, He H, Rubab Khakwani KZ, Childs DS, Orme JJ, Ravi P, Singh P, Hussain SA, Chi K, Agarwal N, Merseburger AS, Davis ID, Armstrong A, i in. (2026) Comparative Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer by Volume of Disease and Timing of Metastasis: A Living Network Meta-analysis. <i>European Urology</i> 89(1):31–44. DOI: 10.1016/j.eururo.2025.09.007

Saad 2024	Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, Cesar de Andrade Mota A, Salman P, Jievaltas M, Ulys A, Jakubovskis M, Kopyltsov E, Han W, Nevalaita L, Testa I, Le Berre MA, Kuss I, Haresh KP; ARANOTE Study Investigators. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2024 Dec 20;42(36):4271-4281. doi: 10.1200/JCO-24-01798. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39279580; PMCID: PMC11654448. DOI: 10.1200/JCO-24-01798
Shore 2025	Shore N, Morgans AK, Paracha N, Gallagher E, Thom H, Aceituno D, Orishaba P, Stefani S, Trinh Q-D, Wallis CJD, Abrams KR, Boegemann M. (2025) Efficacy and safety of treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comprehensive network meta-analysis including final ARANOTE data. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> . DOI: 10.1038/s41391-025-01054-8
Zhou 2025	Zhou S, Alerasool P, Kishi N, Tsao C-K. (2025) Do Older Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Benefit From Triplet or Doublet Therapy? A Network Meta-Analysis. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 23(4):102380; DOI: 10.1016/j.clgc.2025.102380

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO 2023	Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. (2023) Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. <i>JCOJCO</i> .23.00155. [dostęp: 9.03.2026]
AUA/SUO 2023	Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. (2023) Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). <i>Journal of Urology</i> 209(6):1082–1090. [dostęp: 9.03.2026]
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency (2025) Reimbursement Recommendation. Darolutamide (Nubeqa) in combination with androgen deprivation therapy for the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/darolutamide-0 [dostęp: 20.03.2026]
CUA-CUOG 2025	So AI, Chi K, Danielson B, Fleshner NE, Kinnaird A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar SS, Vigneault E, Breau RH, Saad F. (2025) 2025 Canadian Urological Association-Canadian Uro-oncology Group Guideline: Metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer (Update). <i>Can Urol Assoc</i> 19(5):142–152. [dostęp: 9.03.2026]
EAU / EANM / ESTRO / ESUR - ISUP / SIOG 2025	Cornford P, Tilki D, Bergh RCN van den, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gillessen S, Henry AM, Leenders GJLH van, Oldenburg J, Oprea-Lager DE, Roberts M, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, i in. (2025) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Dostęp: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer . [dostęp: 9.03.2026]
ESMO 2026	Fizazi K, Attard G, Azad AA, Baciarello G, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Bossaert F, Castro E, Compérat E, De Bono J, Deschamps A, Efsthathiou E, Emmett L, Fanti S, i in. (2026) Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> S0923753426000426. [dostęp: 9.03.2026]
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss (2026) Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V and Annex XIIa – Combinations of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Darolutamide (new therapeutic indication: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, in combination with androgen deprivation therapy) Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-12357/2026-02-19_AM-RL-XII-XIIa_Darolutamid_D-1233_TrG_EN.pdf [dostęp: 20.03.2026]
NCCN 5.2026	National Comprehensive Cancer Network. (2026) Prostate Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Dostęp: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1459 [dostęp: 9.03.2026]
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence (2025) Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta1109 [dostęp: 20.03.2026]
PTOK i PTU 2023	Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A, Chrzan R, Czech A, Dobruch J, Gronostaj K, Krzakowski M, Kucharz J, Małecki K, Milecki P, Okoń K, Potocki P, Przydacz M, Skoneczna I, i in. (2024) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 10(1):1–72. [dostęp: 9.03.2026]

Pozostałe publikacje

AWA Nubeqa, OT.423.1.46. 2023	Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, nr OT.423.1.46.2023, data ukończenia: 06.02.2024 r. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/136/AWA/2024%2001%2008%20OT%20AWA%20Nubeqa%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 07.04.2026]
ChPL Nubeqa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_pl.pdf (ostatnia aktualizacja: 21.08.2025 r.)

EPAR Nubeqa	European Public Assessment Report, Nubeqa, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-004790-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf (ostatnia aktualizacja: 19.06.2025 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. [dostęp: 24.03.2026]