

# Analiza Kliniczna

## Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 marca 2026 r.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## Spis treści

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykaz skrótów.....                                                                        | 7  |
| Streszczenie .....                                                                        | 13 |
| ANALIZA KLINICZNA .....                                                                   | 17 |
| 1 Cel opracowania.....                                                                    | 18 |
| 2 Metodyka .....                                                                          | 18 |
| 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....                                                  | 18 |
| 2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....                                                      | 19 |
| 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....                          | 19 |
| 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....                | 22 |
| 2.1.4 Źródła danych wtórnych.....                                                         | 24 |
| 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....                                     | 25 |
| 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....                           | 25 |
| 2.2 Ocena bezpieczeństwa .....                                                            | 25 |
| 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....                                        | 25 |
| 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....                                               | 26 |
| 2.5 Analiza statystyczna .....                                                            | 26 |
| 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....                                                 | 28 |
| 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....                                              | 29 |
| 5 Niraparyb + APP + ADT vs APP + ADT + PBO – badania z randomizacją .....                 | 32 |
| 5.1 Opis metodyki włączonych badań .....                                                  | 32 |
| 5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....                                              | 43 |
| 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....                    | 43 |
| 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....             | 46 |
| 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji..... | 50 |
| 5.3.1 Zużycie leku .....                                                                  | 52 |
| 5.3.2 Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego .....                                 | 54 |
| 5.3.3 Kolejne terapie przeciwnowotworowe .....                                            | 55 |
| 5.4 Skuteczność kliniczna.....                                                            | 57 |
| 5.4.1 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS).....                    | 60 |

|         |                                                                                                                                                               |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4.1.1 | Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – analiza w podgrupach na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji [populacja ogólna] ..... | 62  |
| 5.4.1.2 | .....                                                                                                                                                         | 66  |
| 5.4.2   | Przeżycie całkowite (OS).....                                                                                                                                 | 68  |
| 5.4.2.1 | .....                                                                                                                                                         | 70  |
| 5.4.3   | Czas do progresji objawów (TSP).....                                                                                                                          | 72  |
| 5.4.4   | Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TST).....                                                                                                       | 73  |
| 5.4.5   | Czas do drugiej progresji (PFS2) .....                                                                                                                        | 76  |
| 5.4.6   | Czas do progresji PSA (TPSA) .....                                                                                                                            | 77  |
| 5.4.7   | Odpowiedź na leczenie (ORR) .....                                                                                                                             | 78  |
| 5.4.8   | Czas trwania odpowiedzi (DOR) .....                                                                                                                           | 79  |
| 5.4.9   | Potwierdzona odpowiedź PSA.....                                                                                                                               | 79  |
| 5.4.10  | Jakość życia .....                                                                                                                                            | 80  |
| 5.5     | Bezpieczeństwo .....                                                                                                                                          | 83  |
| 5.5.1   | Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs) .....                                                                                                            | 84  |
| 5.5.2   | Zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na nasilenie .....                                                                                                    | 85  |
| 5.5.3   | AEs o nasileniu $\geq 3$ stopnia .....                                                                                                                        | 88  |
| 5.5.4   | AEs prowadzące do zakończenia leczenia .....                                                                                                                  | 89  |
| 5.5.5   | AEs prowadzące do zgonu.....                                                                                                                                  | 93  |
| 5.5.6   | AEs prowadzące do redukcji dawki .....                                                                                                                        | 94  |
| 5.5.7   | AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia .....                                                                                                         | 97  |
| 6       | NIR+AAP+ADT vs zdefiniowane komparatory – metaanaliza sieciowej (NMA) w populacji ogólnej (ITT).....                                                          | 109 |
| 6.1     | Podsumowanie oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.....                                                                                     | 109 |
| 6.2     | .....                                                                                                                                                         | 110 |
| 6.3     | .....                                                                                                                                                         | 116 |
| 6.3.1   | .....                                                                                                                                                         | 116 |
| 6.3.1.1 | .....                                                                                                                                                         | 116 |
| 6.3.1.2 | .....                                                                                                                                                         | 123 |
| 6.3.1.3 | .....                                                                                                                                                         | 126 |

|            |                                                                                                  |     |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.3.1.4    | [REDACTED]                                                                                       |     |
| [REDACTED] | .....                                                                                            | 129 |
| 6.3.2      | [REDACTED]                                                                                       | 130 |
| 6.3.3      | [REDACTED]                                                                                       | 133 |
| 6.4        | [REDACTED]                                                                                       | 134 |
| 6.4.1      | [REDACTED]                                                                                       | 134 |
| 6.4.1.1    | [REDACTED]                                                                                       | 134 |
| 6.4.1.2    | [REDACTED]                                                                                       | 137 |
| 6.4.2      | Przeżycie całkowite (OS).....                                                                    | 139 |
| 6.5        | [REDACTED]                                                                                       | 142 |
| 7          | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....            | 144 |
| 8          | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....                  | 150 |
| 9          | Badania w toku.....                                                                              | 153 |
| 10         | Wyniki .....                                                                                     | 155 |
| 11         | Dyskusja .....                                                                                   | 160 |
| 12         | Ograniczenia .....                                                                               | 165 |
| 13         | Wnioski końcowe .....                                                                            | 168 |
| 14         | Załączniki.....                                                                                  | 170 |
| 14.1       | Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie .....                                  | 170 |
| 14.2       | Badanie <i>AMPLITUDE</i> – dodatkowe dane .....                                                  | 174 |
| 14.2.1     | Podgrupa z mutacją w efektorach HRR: przepływ pacjentów.....                                     | 174 |
| 14.2.2     | Podgrupa z mutacją w efektorach HRR: wyjściowa charakterystyka kliniczna i<br>demograficzna..... | 175 |
| 14.2.3     | Podgrupa z mutacją w efektorach HRR: wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego<br>176        |     |
| 14.2.4     | [REDACTED] .....                                                                                 | 177 |
| 14.3       | Opis skal wykorzystanych w raporcie .....                                                        | 192 |
| 14.3.1     | Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....                                                   | 192 |
| 14.3.2     | Skala Jadad .....                                                                                | 197 |
| 14.3.3     | Skala NICE .....                                                                                 | 197 |
| 14.3.4     | Skala NOS .....                                                                                  | 198 |
| 14.3.5     | Skala AMSTAR 2 .....                                                                             | 200 |

|         |                                                                                                         |     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 14.3.6  | Kwestionariusz FACT-G .....                                                                             | 207 |
| 14.3.7  | Kwestionariusz FACT-P .....                                                                             | 211 |
| 14.4    | Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą ..... | 214 |
| 14.5    | Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....                        | 215 |
| 14.6    | Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....        | 215 |
| 14.7    | Przeglądy systematyczne włączone do raportu .....                                                       | 225 |
| 14.8    | Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....          | 225 |
| 14.9    | Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....                                                         | 226 |
| 14.10   | Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....                                           | 229 |
| 14.10.1 | AMPLITUDE .....                                                                                         | 229 |
|         | Wkład autorów w opracowanie raportu .....                                                               | 241 |
|         | Spis Tabel .....                                                                                        | 242 |
|         | Spis Wykresów .....                                                                                     | 246 |
|         | Piśmiennictwo .....                                                                                     | 247 |

## Wykaz skrótów

|          |                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAP      | Octan abirateronu + Prednizon                                                                                                                                                                                                            |
| ADT      | Terapia deprywacji androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i> )                                                                                                                                                              |
| AEs      | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )                                                                                                                                                                                    |
| AESI     | Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i> )                                                                                                                                    |
| AIDS     | Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )                                                                                                                                                |
| ALP      | Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> )                                                                                                                                                                               |
| ALT      | Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )                                                                                                                                                       |
| AML      | Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> )                                                                                                                                                                           |
| AMSTAR   | <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>                                                                                                                                                                                   |
| ANC      | Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )                                                                                                                                                                |
| AOTMiT   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                                                                                       |
| APD      | Analiza Problemu Decyzyjnego                                                                                                                                                                                                             |
| AR       | Receptor androgenowy (z ang. <i>Androgen Receptor</i> )                                                                                                                                                                                  |
| ARSI     | Inhibitor sygnalizacji receptora androgenowego (z ang. <i>Androgen Receptor Signaling Inhibitor</i> )                                                                                                                                    |
| AST      | Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i> )                                                                                                                                     |
| ATM      | Gen kodujący białko, kinazę białkową serynowo-treoninową (z ang. <i>Ataxia Telangiectasia Mutated</i> )                                                                                                                                  |
| AWA      | Analiza Weryfikacyjna Agencji                                                                                                                                                                                                            |
| BC       | Rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i> )                                                                                                                                                                                                |
| bd.      | Brak danych                                                                                                                                                                                                                              |
| BI       | Brak informacji                                                                                                                                                                                                                          |
| BIRC     | Zaślepiąca niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> )                                                                                                                                              |
| BP       | Ciężnienie tętnicze krwi (z ang. <i>Blood Pressure</i> )                                                                                                                                                                                 |
| BPI-SF   | Krótki Inwentarz Bólu (ang. <i>Brief Pain Inventory–Short Form</i> )                                                                                                                                                                     |
| BRCA     | Geny (BRCA1 i BRCA2), których mutacja prowadzi do niekontrolowanego, nadmiernego podziału komórek i w efekcie do rozwoju raka sutka lub raka jajnika u kobiet czy raka gruczołu krokowego u mężczyzn (z ang. <i>BRCAst CAncer gene</i> ) |
| ChPL     | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                                                                                     |
| CI       | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )                                                                                                                                                                                   |
| COVID-19 | Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i> )                                                                                                                |
| CR       | Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )                                                                                                                                                                                   |
| CRPC     | Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )                                                                                                                                         |
| CSR      | Nieopublikowane raport prezentujący pełne wyniki badania (z ang. <i>Clinical Study Report</i> )                                                                                                                                          |
| CT       | Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i> )                                                                                                                                                                              |

|        |                                                                                                                                                                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CTCAE  | Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )                                        |
| CTH    | Chemioterapia                                                                                                                                                     |
| CTR    | <i>Clinical Trial Report</i>                                                                                                                                      |
| DCO    | Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i> )                                                                                                                |
| DCR    | Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )                                                                                                            |
| DDR    | Geny zaangażowane w naprawę uszkodzeń DNA (z ang. <i>DNA Damage Repair</i> )                                                                                      |
| DHT    | Dihydrotestosteron                                                                                                                                                |
| DIC    | <i>Deviance Information Criterion</i>                                                                                                                             |
| DNA    | Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )                                                                                                  |
| EAU    | <i>European Association of Urology</i>                                                                                                                            |
| EBM    | <i>Evidence Based Medicine</i>                                                                                                                                    |
| EBRT   | Terapia promieniowaniem wiązką zewnętrzną (z ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i> )                                                                        |
| ECOG   | Skala sprawności ECOG, skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                                                          |
| eGFR   | Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> )                                                                         |
| EKG    | Badanie elektrokardiograficzne                                                                                                                                    |
| EMA    | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                           |
| ENZ    | Enzalutamid                                                                                                                                                       |
| ESMO   | <i>European Society for Medical Oncology</i>                                                                                                                      |
| FA     | Analiza końcowa (z ang. <i>Final Analysis</i> )                                                                                                                   |
| FACIT  | <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>                                                                                                           |
| FACT-P | Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> ) |
| FAERS  | System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )                                                                     |
| FDA    | Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )                                                                                        |
| FU     | Okres obserwacji (z ang. <i>Follow Up</i> )                                                                                                                       |
| GGN    | Górna granica normy                                                                                                                                               |
| HBV    | Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )                                                                                                 |
| HCV    | Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )                                                                                                 |
| HIV    | Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )                                                                                   |
| HR     | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )                                                                                                                     |
| HRQoL  | Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )                                                                                   |
| HRR    | Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i> )                                                                         |
| HTA    | <i>Health Technology Assessment</i>                                                                                                                               |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10                                                                                 |
| IDMC   | Niezależny Komitet Monitorujący Dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i> )                                                                       |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IPCW  | <i>Inverse Probability Censoring Weighting</i>                                                                                                                                                                                                 |
| IQR   | Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartylowy, przedział międzykwartylowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i> )                                                                                                               |
| IRC   | Niezależna komisja monitorująca (z ang. <i>Independent Review Committee</i> )                                                                                                                                                                  |
| IS    | Istotne statystycznie                                                                                                                                                                                                                          |
| ITT   | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )                                                                                                                                                                    |
| IVRS  | Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )                                                                                                                                                                 |
| IWRS  | Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i> )                                                                                                                                                               |
| LDH   | Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> )                                                                                                                                                                                |
| LHRH  | Hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> )                                                                                                                                                  |
| LVEF  | Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i> )                                                                                                                                                         |
| MCID  | Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )                                                                                                                                                  |
| MCMC  | Metoda łańcuchów Markova Monte Carlo (z ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> )                                                                                                                                                                 |
| mCRPC | Przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )                                                                                                                        |
| mCSPC | Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (z ang. <i>metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i> )                                                                                                                      |
| MD    | Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )                                                                                                                                                                                               |
| MDS   | Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i> )                                                                                                                                                                            |
| MGUS  | Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (z ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )                                                                                                                          |
| mHSPC | Przerzutowy hormonowrażliwy rak prostaty (z ang. <i>metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i> )                                                                                                                                         |
| mITT  | Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )                                                                                                                                             |
| MMAT  | <i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>                                                                                                                                                                                                            |
| MRI   | Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )                                                                                                                                                         |
| MTC   | Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )                                                                                                                                                                               |
| MUGA  | Nieinwazyjny test medycyny nuklearnej stosowany do badania komór (dolnych komór) serca, wykorzystujący promienie gamma i znacznik radioaktywny do stworzenia komputerowego obrazu bicia serca (z ang. <i>Multiple Gated Acquisition Scan</i> ) |
| MZ    | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                                                                                                                           |
| NA    | Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )                                                                                                                                                                            |
| ND    | Nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                    |
| NICE  | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                                                                                                                       |
| NIH   | Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )                                                                                                                                                                      |
| NIR   | Niraparyb                                                                                                                                                                                                                                      |
| NMA   | Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i> )                                                                                                                                                                                    |

|               |                                                                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>nmCRPC</b> | Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego bez przerzutów (z ang. <i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )                                                        |
| <b>NNH</b>    | Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )                                                             |
| <b>NNT</b>    | Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )                                                                 |
| <b>NO</b>     | Nie osiągnięto                                                                                                                                                                        |
| <b>NOS</b>    | <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>                                                                                                                                                         |
| <b>NS</b>     | Nieistotne statystycznie                                                                                                                                                              |
| <b>NYHA</b>   | Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i> )            |
| <b>OLA</b>    | Olaparyb                                                                                                                                                                              |
| <b>OR</b>     | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )                                                                                                                                              |
| <b>ORR</b>    | Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )                                                                                                               |
| <b>OS</b>     | Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )                                                                                                                                 |
| <b>OTC</b>    | Lek wydawany bez recepty (z ang. <i>Over-The-Counter</i> )                                                                                                                            |
| <b>p.p.</b>   | Punkt procentowy                                                                                                                                                                      |
| <b>PARP</b>   | Enzym polimeraza poli (ADP-rybozy)                                                                                                                                                    |
| <b>PARPi</b>  | Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (z ang. <i>Poly[ADP-Ribose] Polymerase Inhibitor</i> )                                                                                         |
| <b>PBO</b>    | Placebo                                                                                                                                                                               |
| <b>PC</b>     | Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i> )                                                                                                                               |
| <b>PCWG</b>   | <i>Prostate Cancer Working Group</i>                                                                                                                                                  |
| <b>PD</b>     | Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )                                                                                                                                |
| <b>per</b>    | Percentyl                                                                                                                                                                             |
| <b>PFS</b>    | Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )                                                                                                       |
| <b>PICO</b>   | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )           |
| <b>PICOS</b>  | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i> ) |
| <b>PL</b>     | Program lekowy                                                                                                                                                                        |
| <b>PN</b>     | Prawie nie                                                                                                                                                                            |
| <b>PR</b>     | Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )                                                                                                                                 |
| <b>PRAC</b>   | Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )                              |
| <b>PRES</b>   | Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (z ang. <i>Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome</i> )                                                                            |
| <b>PRISMA</b> | Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i> )                            |
| <b>PS</b>     | Przegląd systematyczny                                                                                                                                                                |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

|          |                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PSA      | Antygen swoisty dla prostaty (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i> )                                                      |
| PSMA     | Antygen błonowy specyficzny dla prostaty (z ang. <i>Prostate-Specific Membrane Antigen</i> )                                 |
| PT       | Prawie tak                                                                                                                   |
| QT       | Odstęp QT jest to odległość (czas) od początku załamka Q, czyli początku zespołu QRS, do końca załamka T                     |
| QUOROM   | <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>                                                                                 |
| RB       | Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )                                                                           |
| RCT      | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )                              |
| RD       | Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )                                                                              |
| RDI      | Względna intensywność dawki (RDI, z ang. <i>Relative Dose Intensity</i> )                                                    |
| RECIST   | Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> ) |
| RMP      | Plan zarządzania ryzykiem (z ang. <i>Risk Management Plan</i> )                                                              |
| RNA      | Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i> )                                                                        |
| ROB      | Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i> )                                              |
| ROBINS-I | <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>                                                               |
| rPFS     | Radiograficzne przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>radiographic Progression-Free Survival</i> )                  |
| RR       | Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )                                                                               |
| RTG      | Badanie obrazowe radiologiczne                                                                                               |
| SAEs     | Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )                                                        |
| SAP      | Plan analizy statystycznej (z ang. <i>Statistical Analytic Plan</i> )                                                        |
| SD       | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )                                                                   |
| SE       | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )                                                                             |
| SIGN     | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>                                                                           |
| SOC      | Standardowa opieka lekarska (z ang. <i>Standard Of Care</i> )                                                                |
| SUCRA    | <i>Surface Under the Cumulative Ranking score</i>                                                                            |
| TCC      | Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytostatykami (z ang. <i>Time to initiation of Cytotoxic Chemotherapy</i> )                |
| TEAEs    | Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )                                  |
| TK       | Tomografia komputerowa                                                                                                       |
| TKWR     | Tomografia komputerowa o dużej rozdzielczości (TKWR lub HRCT, z ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i> )            |
| TPSA     | Czas do progresji PSA (z ang. <i>Time to PSA progression</i> )                                                               |
| TSP      | Czas do progresji objawów (z ang. <i>Time to Symptomatic Progression</i> )                                                   |
| TTD      | Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i> )                                                   |
| TTPP     | Czas do progresji PSA (z ang. <i>Time To PSA Progression</i> )                                                               |
| TTR      | Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Time to Response</i> )                                                 |

---

|      |                                                                                      |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych |
| UT   | Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )                                       |
| WHO  | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )              |
| WMD  | Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )                     |
| WZW  | Wirusowe zapalenie wątroby                                                           |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niraparybu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i terapią deprivacji androgenów (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (mHSPC/ mCSPC, z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer/metastatic castration-sensitive prostate cancer*) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), w ramach programu lekowego.

### Metodyka

Metodykę porównawczej analizy efektywności klinicznej oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (Higgins 2024). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

- **Populacja (P):** dorośli (wiek  $\geq 18$  lat), histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego krokowego z przerzutami w stadium wrażliwości na kastrację (mHSPC), potwierdzona obecność mutacji *BRCA1/2* (zarodkowych i/lub somatycznych), ECOG 0-2
- **Interwencja (I):** niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub

prednizolonem (NIR+AAP+ADT) dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo

- **Komparatory (C):** AAP+ADT, APA+ADT, DAR+ADT, ENZ+ADT (dawkowane zgodnie z aktualnymi ChPL +/- placebo)

Zdefiniowano również szczegółowe kryteria dotyczące zakresu **poszukiwanych punktów końcowych (O)** i rodzaju **włączanych badań (S)**.

### Wyniki

W wyniku wyszukiwania systematycznego, do analizy klinicznej włączono badanie RCT *AMPLITUDE*, opisane w publikacji Attard 2025, doniesieniu konferencyjnym Rathkopf 2025

Badanie *AMPLITUDE* (NCT04497844) to wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, porównująca NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów płci męskiej, z rozpoznaniem gruczolakorakiem gruczołu krokowego w stadium przerzutowym, wrażliwym na kastrację, z przynajmniej jedną szkodliwą mutacją w genach rekombinacji homologicznej (HRR). U wszystkich pacjentów, wymagane było zastosowanie terapii deprivacji androgenów (ADT) – przebycie kastracji chirurgicznej albo ciągłe stosowanie GnRHa.

Z całej badanej populacji, wyodrębniona została **subpopulacja chorych, u których wykryto mutację w genach *BRCA1* albo *BRCA2***; liczebność porównywanych grup (NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO) wyniosła wówczas 191 vs 196 chorych.

Wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2, zaobserwowano istotnie większą skuteczność terapii NIR+AAP+ADT względem AAP+ADT+PBO w zakresie oceny następujących punktów końcowych:

- rPFS w ocenie badacza: HR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,72);  $p < 0,0001$ , oraz rPFS w ocenie BICR: HR = 0,51 (95% CI: 0,37; 0,72);  $p < 0,0001$ ,
- czas do objawowej progresji choroby, TSP: HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,68);  $p = 0,0001$ ,
- czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej: HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,66);  $p < 0,0001$ ,
- PFS2: HR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,83);  $p = 0,0026$ ,
- czas do progresji PSA, TPSA: HR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,59);  $p < 0,0001$ .

Przeżycie całkowite (OS) leczonych pacjentów nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, jednak kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę NIR+AAP+ADT nad kontrolą; HR = 0,75 (95% CI: 0,51; 1,11);  $p = 0,15$ . Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w ocenie potwierdzonej odpowiedzi w zakresie PSA; RB = 1,03 (0,96; 1,12);  $p = 0,42$ ; oraz ORR; RB = 1,04 (95% CI: 0,95; 1,26);  $p = 0,73$ .

W ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem (dane wyłącznie dla populacji ITT), zarówno w grupie NIR+AAP+ADT, jak i w grupie kontrolnej, przy uwzględnieniu całego analizowanego okresu obserwacji nie zaobserwowano istotnej klinicznie zmiany wyniku w kwestionariuszach FACT-G i FACT-P, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

W ramach oceny bezpieczeństwa (ocena w całej badanej populacji, pacjenci z mutacjami genów HRR) wykazano, że w grupie leczonej NIR+AAP+ADT istotnie częściej niż w grupie

kontrolnej obserwuje się występowanie następujących zdarzeń:

- AEs ogółem: RR = 1,02 (95% CI: 1,001; 1,034),  $p = 0,0336$ , NNH = 59,
- AEs 3 lub 4 stopnia: RR = 1,28 (95% CI: 1,15; 1,42),  $p < 0,0001$ , NNH = 7,
- SAEs: RR = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76),  $p = 0,0014$ , NNH = 9,
- AEs prowadzące do redukcji dawki leku: RR = 3,18 (95% CI: 2,06; 4,90),  $p < 0,0001$ , NNH = 7,
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia: RR = 1,58 (95% CI: 1,37; 1,83),  $p < 0,0001$ , NNH = 5.

Do najczęściej obserwowanych AEs (w dowolnym stopniu nasilenia) należały niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze. Ogółem, większość poszczególnych AEs raportowano częściej w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie kontrolnej, istotne statystycznie różnice dotyczyły: niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, zaparc, nudności, zmęczenia, neutropenii, małopłytkowości, leukopenii, wymiotów i zmniejszenia masy ciała. Spośród kilku AEs zgłaszanych rzadziej w grupie NIR+AAP+ADT niż w AAP+ADT+PBO, znamienne różnice odnotowano jedynie w przypadku wzrostu aktywności ALT. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia odnotowano, że niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia występowały znamienne częściej w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie placebo, natomiast ryzyko wzrostu aktywności ALT było istotnie mniejsze u chorych z grupy NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO.

Częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia była porównywalna w obu grupach chorych (14,7% w grupie NIR+AAP+ADT vs 10,3% w grupie

AAP+ADT+PBO). Natomiast, ryzyko wystąpienia AEs wymagających innych modyfikacji dawkowania (redukcja dawki leku, czasowe przerwanie leczenia) było istotnie wyższe w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie AAP+ADT+PBO. W grupie NIR+AAP+ADT konieczność redukcji dawki leku albo czasowego przerwania leczenia była najczęściej związana z występowaniem niedokrwistości, natomiast w grupie AAP+ADT+PBO – ze zwiększoną aktywnością ALT. Spośród pozostałych AEs, znamienne różnice między grupami dotyczyły występowania niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości, leukopenii i mdłości, prowadzących do czasowego przerwania leczenia, które obserwowano znamienne częściej w grupie NIR+AAP+ADT, w porównaniu do AAP+ADT+PBO:

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u kilku procent chorych, w obydwu grupach obserwowano porównywalne ryzyko wystąpienia takich zdarzeń.

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

## Wnioski

Dostępne obecnie metody leczenia mHSPC zapewniają jedynie ograniczone korzyści u pacjentów z mHSPC z mutacjami HRR, w tym *BRCA1/2* – u tych pacjentów nadal obserwuje się wyższe wskaźniki progresji choroby i krótszy czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w porównaniu

z pozostałymi. Co więcej, żadna z obecnie refundowanych terapii nie posiada udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w podgrupach ze zmutowanymi genami HRR lub *BRCA*.

Produkt leczniczy Akeega to połączenie niraparybu i octanu abirateronu; lek ukierunkowany jest na dwa cele onkogenne u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i mutacjami genów HRR (hamuje działanie enzymów PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA oraz blokuje aktywność enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego). Lek Akeega jest refundowany w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2*, a obecnie rozszerzone wskazanie rejestracyjne umożliwia jest zastosowanie na wcześniejszym etapie u pacjentów z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2*.

W wiarygodnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy *AMPLITUDE*, wykazano, że leczenie niraparybem + octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (dodane do standardowego leczenia ADT) skutkuje istotnym wydłużeniem czasu do radiograficznej progresji choroby, a także wydłużania czasu do wystąpienia następujących zdarzeń: objawowa progresja choroby, progresja biochemiczna czy konieczność rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Terapia NIR+AAP+ADT nie wpływa na pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wcześniejszymi obserwacjami.

Objęcie refundacją leku Akeega (NIR + AA) we wnioskowanej populacji pacjentów z

przerzutowym wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA1/2 pozwoli na zapewnienie tym chorym pierwszej nowoczesnej opcji terapeutycznej, o skuteczności udowodnionej w wiarygodnych badaniach klinicznych, która charakteryzuje się jednocześnie akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i łatwością stosowania.

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niraparybu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i terapią deprywacji androgenów (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC, z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer/ metastatic castration-sensitive prostate cancer*) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), w ramach programu lekowego.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ( ) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ( ) do uzyskania konsensusu.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 11 marca 2026 r.):

- American Urological Association (AUA) Annual Meeting: lata 2015-2025,
- American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting: lata 2015-2025,
- American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO): lata 2015-2025,
- American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GI): lata 2015-2026,
- European Association of Urology (EAU) Congress: lata 2015-2025,
- European Society For Medical Oncology (ESMO): lata 2015-2025.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w

tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii ujęto także wyszukiwanie badań dla komparatorów pod kątem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego w populacji docelowej BRCA1/2 lub zbliżonej – w tym przypadku zastosowano filtry na badania z randomizacją (ponieważ obecność mutacji HRR lub BRCA nie była ujęta w strategii, tak przeprowadzone wyszukiwanie posłużyło także do weryfikacji wyników przeglądu systematycznego dla populacji ogólnej dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

**Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.**

| Nr | Kwerendy                                                |
|----|---------------------------------------------------------|
| 1  | niraparib[nm] OR niraparib[all]                         |
| 2  | abiraterone[nm] OR abiraterone[all]                     |
| 3  | #1 AND #2                                               |
| 4  | "prostatic neoplasms"[mh] OR "prostate cancer"[all]     |
| 5  | metastatic[all]                                         |
| 6  | "castration-sensitive"[all] OR "Hormone-Sensitive"[all] |
| 7  | #4 AND #5 AND #6                                        |
| 8  | #3 AND #7                                               |
| 9  | apalutamide[nm] OR apalutamide[all]                     |
| 10 | enzalutamide[nm] OR enzalutamide[all]                   |
| 11 | darolutamide[nm] OR darolutamide[all]                   |
| 12 | "androgen deprivation therapy"                          |
| 13 | #2 AND #12                                              |
| 14 | #4 AND #5 AND #13                                       |
| 15 | #9 OR #10 OR #11                                        |
| 16 | #4 AND #5 AND #6 AND #15                                |
| 17 | #14 OR #16                                              |
| 18 | randomized controlled trial[pt]                         |
| 19 | random allocation[mh]                                   |
| 20 | random*[tiab]                                           |

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Nr | Kwerendy                 |
|----|--------------------------|
| 21 | controlled[tiab]         |
| 22 | #18 OR #19 OR #20 OR #21 |
| 23 | #17 AND #22              |
| 24 | #8 OR #23                |

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy                                                         |
|----|------------------------------------------------------------------|
| 1  | ('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim                  |
| 2  | ('abiraterone'/exp OR abiraterone) AND [embase]/lim              |
| 3  | #1 AND #2                                                        |
| 4  | ('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/de) AND [embase]/lim |
| 5  | 'metastatic' AND [embase]/lim                                    |
| 6  | ('castration sensitive' OR 'hormone sensitive') AND [embase]/lim |
| 7  | #4 AND #5 AND #6                                                 |
| 8  | #3 AND #7                                                        |
| 9  | ('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [embase]/lim              |
| 10 | ('enzalutamide'/exp OR enzalutamide) AND [embase]/lim            |
| 11 | ('darolutamide'/exp OR darolutamide) AND [embase]/lim            |
| 12 | 'androgen deprivation therapy' AND [embase]/lim                  |
| 13 | #2 AND #12                                                       |
| 14 | #4 AND #5 AND #13                                                |
| 15 | #9 OR #10 OR #11                                                 |
| 16 | #4 AND #5 AND #6 AND #15                                         |
| 17 | #14 OR #16                                                       |
| 18 | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim               |
| 19 | randomization:de AND [embase]/lim                                |
| 20 | random*:ab,ti AND [embase]/lim                                   |
| 21 | controlled:ab,ti AND [embase]/lim                                |
| 22 | #18 OR #19 OR #20 OR #21                                         |
| 23 | #17 AND #22                                                      |
| 24 | #8 OR #23                                                        |

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy                                        |
|----|-------------------------------------------------|
| 1  | niraparib                                       |
| 2  | abiraterone                                     |
| 3  | #1 AND #2                                       |
| 4  | [mh "prostatic neoplasms"] OR "prostate cancer" |
| 5  | metastatic                                      |
| 6  | "castration sensitive" OR "Hormone Sensitive"   |
| 7  | #4 AND #5 AND #6                                |
| 8  | #3 AND #7                                       |
| 9  | apalutamide                                     |
| 10 | enzalutamide                                    |
| 11 | darolutamide                                    |
| 12 | "androgen deprivation therapy"                  |
| 13 | #2 AND #12                                      |
| 14 | #4 AND #5 AND #13                               |
| 15 | #9 OR #10 OR #11                                |
| 16 | #4 AND #5 AND #6 AND #15                        |
| 17 | #14 OR #16                                      |
| 18 | #17 in Trials                                   |
| 19 | #8 OR #18                                       |

Wyszukiwanie przeprowadzono do 11 marca 2026 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Akeega 2026). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

| Parametr                                           | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                    | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b><br>(P. z ang. <i>Population</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (wiek <math>\geq 18</math> lat)</li> <li>histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego krokowego z przerzutami w stadium wrażliwości na kastrację (mHSPC)</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci lub młodzież (wiek <math>&lt; 18</math> lat)</li> <li>rak gruczołowego krokowego bez przerzutów lub w stadium oporności na kastrację</li> </ul> |
| <b>Akeega</b><br>(niraparyb + octan abirateronu)   | w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną) |                                                                                                                                                                                               |

| Parametr                                                                        | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzona obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> (zarodkowych i/lub somatycznych)</li> <li>stan sprawności 0-2 według ECOG</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL</li> <li>stosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP;</li> <li>stosowanie wcześniejszego leczenia nie-steroidowymi antyandrogenami</li> <li>stosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów w badaniach dla NIR+APP, którzy są już w trakcie takiego leczenia maksymalnie od 45 dni)</li> <li>stosowanie wcześniejszego leczenia docetaksemem w badaniach dla NIR+APP (z wyjątkiem chorych, którzy otrzymali <math>\leq 6</math> cykli tego leczenia, i w jego trakcie nie wystąpiła progresja choroby)</li> <li>dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych wyróżnianej z uwagi na obecność zmian molekularnych tj. ze zmianami HRR, poszukując następnie wyników w podgrupie docelowej</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b><br>(I. z ang. <i>Intervention</i> )                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (NIR + AAP) + ADT dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL Akeega</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Komparatory</b><br>(C. z ang. <i>Comparison</i> )                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (AAP) + ADT dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> <li>apalutamid w monoterapii (APA) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> <li>darolutamid (DAR) w skojarzeniu z docetaksemem + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> <li>enzalutamid w monoterapii (ENZ) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>komparatory inne niż zdefiniowane</li> <li>dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b><br>(O. z ang. <i>Outcomes</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji objawów (TSP), oraz czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST), czas do progresji PSA (TPSA), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka/farmakodynamika leku</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Parametr                                                    | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rodzaj włączonych badań<br>(S. z ang. <i>Study design</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> <li>Porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>badania wczesnej, I/II fazy</li> <li>badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul> |

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niraparybu skojarzonego z octanem abirateronu w leczeniu mHSPC z mutacjami genów *BRCA 1/2*, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały produkt Akeega w populacji mHSPC z mutacjami genu *BRCA 1/2*. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie

częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 11 marca 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 311 w Pubmed, 959 w Embase oraz 669 w Cochrane (łącznie 1939, w tym 764 duplikaty). Wśród nich zidentyfikowano 285 opracowań wtórnych. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo leczenia niraparybem + octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem w leczeniu przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (mHSPC) z mutacjami BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi).

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 11 marca 2026 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 311 w Pubmed, 959 w Embase oraz 669 w Cochrane (łącznie 1939). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 764.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1175) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1093 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 103;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 7;
- brak odpowiednich komparatorów: 20;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 178.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (17), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (483) oraz opracowania wtórne (285). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (82) rekordy, spośród których 81 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

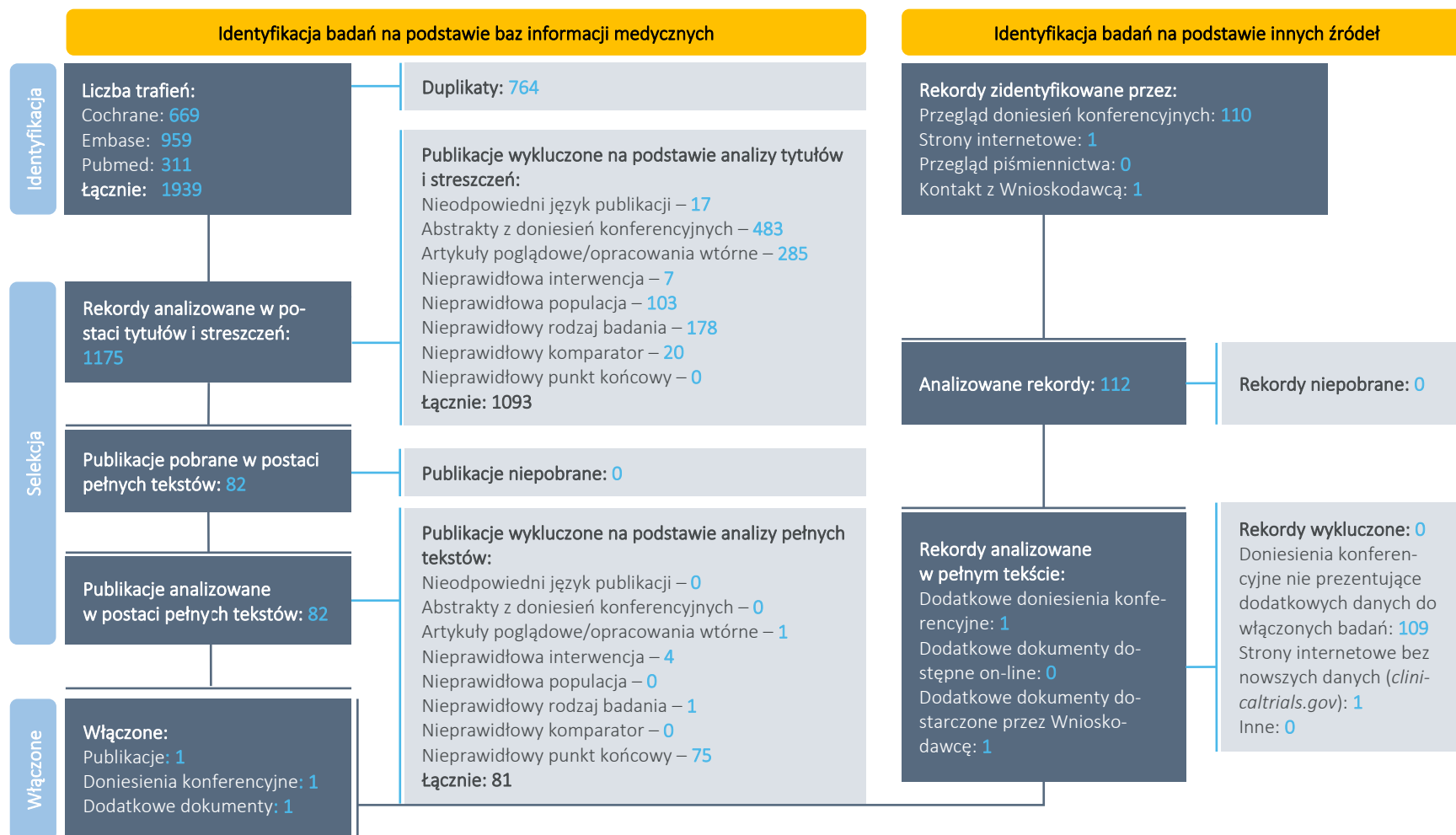
- nieodpowiednia metodyka badania: 1;
- opracowanie wtórne: 1;
- nieprawidłowa interwencja: 4;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 75.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 1 abstrakt. Do raportu włączono więc ostatecznie 1 publikację zidentyfikowaną w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, oraz 1

pozycję dodatkową (abstrakt z doniesienia konferencyjnego): publikację *Attard 2025*, w której przedstawiono wyniki badania klinicznego *AMPLITUDE*, oraz doniesienie konferencyjne *Rathkopf 2025*, w ramach którego przedstawiono wyniki oceny jakości życia pacjentów uczestniczących w badaniu *AMPLITUDE*. Ponadto w raporcie uwzględniono wyniki [REDACTED] pochodzące z dokumentu dostarczonego przez Wnioskodawcę (*CSR 2026*). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

[REDACTED]

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



## 5 Niraparyb + APP + ADT vs APP + ADT + PBO – badania z randomizacją

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *AMPLITUDE* (NCT04497844) to wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna III fazy oceniająca niraparyb + octan abirateronu + prednizon stosowane w leczeniu pacjentów z przerzutowym wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), z mutacjami w genach HRR. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie i kontrolę placebo.

Badanie *AMPLITUDE* zostało przeprowadzone w 204 ośrodkach leczniczych zlokalizowanych w 32 krajach Europy, Azji, Australii, Ameryki Płn. i Płd., w tym w Polsce. W okresie od 21 grudnia 2020 do 20 lipca 2023, randomizacji poddano 696 osób, spełniających przyjęte kryteria włączenia, 348 chorych przypisano do terapii niraparybem + octanem abirateronu + prednizolem (NIR+AAP+ADT), a pozostałych 348 pacjentów włączono do grupy kontrolnej, leczonej placebo + octanem abirateronu + prednizolem (AAP+ADT+PBO). W obu ramionach stosowano dodatkowo standardowe leczenie antyandrogenowe (ADT).

Jak zaznaczono powyżej, jednym z kryteriów włączenia pacjentów do badania *AMPLITUDE* było stwierdzenie u chorego co najmniej jednej szkodliwej (*deleterious*) mutacji (somaticznej lub germlinalnej) w genach związanych z systemem rekombinacji homologicznej (HRR). Zgodnie z protokołem, konieczne było wykrycie mutacji w co najmniej jednym spośród następujących genów: *BRCA1/2*, *BRIP1*, *CHEK2*, *CDK12*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L*. Dodatkowo, zbadano wpływ występowania mutacji poszczególnych genów odpowiedzialnych za naprawę dwuniciowych pęknięć DNA na efekty leczenia niraparybem + AA – z całej populacji włączonej do badania wyodrębniono następujące podgrupy (predefiniowane w protokole badania), charakteryzujące się ograniczonym zakresem mutacji: podgrupa pacjentów z mutacją *BRCA1/2* (z najczęściej zmutowanym genem HRR) oraz podgrupa pacjentów z mutacjami w genach kodujących białka efektorowe, bezpośrednio odpowiedzialne za naprawę pęknięć dwuniciowego DNA (*BRCA1/2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD54L*). Jako że to podgrupa pacjentów z mutacją *BRCA1/2* jest w pełni zgodna z populacją docelową niniejszego raportu (tożsamej wskazaniom rejestracyjnym), w dalszej części rozdziału prezentowano dane dotyczące tej podgrupy oraz dane dla populacji ogólnej badania (HRR+), jeśli były dostępne. Natomiast, dane dotyczące podgrupy pacjentów z

mutacjami w genach kodujących białka efektorowe (opisywana jako: podgrupa z mutacją w efektorach HRR) przedstawiono w załączniku.

Badanie *AMPLITUDE* jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, zostało sklasyfikowane na poziomie II A w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Badanie było finansowane przez firmę *Johnson & Johnson*.

Szczegóły dotyczące metodyki badania *AMPLITUDE* zawiera poniższa tabela.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *AMPLITUDE*; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Badanie                        | Hipoteza badawcza  | Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad | Okres obserwacji                | Ocena mocy badania | Liczebność grup                                                                            | Typ analiz                                                                                                        | Liczba ośrodków                                           | Sponsor                      |
|--------------------------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|
| <i>AMPLITUDE</i> (NCT04497844) | <i>superiority</i> | II A / 5/5 (R2;B2;W1)               | mediana: 30,8mies. <sup>1</sup> | Tak                | populacja ogólna (ITT): 348 vs 348<br>podgrupa z mutacją BRCA1/2 <sup>2</sup> : 191 vs 196 | Analiza skuteczności: populacja ITT <sup>3</sup><br>Analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa <sup>4</sup> | Wieloośrodkowe (204 ośrodki w 32 krajach, w tym w Polsce) | <i>Johnson &amp; Johnson</i> |

1 dane dla pierwotnej i jednocześnie końcowej analizy rPFS wykonanej przy DCO 07.01.2025 (analiza opisana w publikacji *Attard 2025*);

2 populacja w pełni zgodna z populacją docelową;

3 analiza w populacji ITT (*intention-to-treat*) obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza zgodnie z przypisanym leczeniem);

4 analiza w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (analiza zgodnie z otrzymanym leczeniem);

5 ośrodki zlokalizowane w Europie, Azji, Ameryce Południowej i Północnej oraz w Australii.

Większość danych dotyczących badania *AMPLITUDE* odnaleziono w publikacji pełnotekstowej *Attard 2025*, zawierającej wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji (NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO), uwzględniających dane zebrane do daty 07 stycznia 2025 r. (predefiniowana, pierwsza i jednocześnie końcowa analiza dla pierwszorzędnego punktu końcowego: rPFS), a także opis metodyki badania (w załączniku do wymienionej publikacji umieszczono pełny protokół próby *AMPLITUDE*). Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, informacje prezentowane w niniejszym rozdziale pochodzą z publikacji *Attard 2025*. Część przedstawionych poniżej informacji zaczerpnięto ponadto z doniesienia konferencyjnego *Rathkopf 2025*, w którym zamieszczono szczegółową ocenę jakości życia leczonych pacjentów, uwzględniono również nieopublikowane dane z dokumentu „*clinical study report*” (*CSR 2026*).

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat wykorzystanych źródeł danych dla badania *AMPLITUDE*.

Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania *AMPLITUDE*.

| Badanie   | Źródło                               | Okres obserwacji                      | Dane                                                                                                                                                         |
|-----------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMPLITUDE | Attard 2025                          | Mediana 30,8 mies.<br>DCO: 07.01.2025 | publikacja główna; wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO <sup>1</sup> , informacje dotyczące metodyki badania <sup>2</sup> |
|           | Rathkopf 2025<br>[doniesienie konf.] |                                       | dodatkowe dane, nieuwzględnione w publikacji głównej: ocena HRQoL                                                                                            |
|           | CSR 2026                             |                                       |                                                                                                                                                              |

1 analiza końcowa dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS), analizy *interim* dla drugorzędowych punktów końcowych: OS i TSP.

2 najważniejsze dane odnośnie metodyki badania przedstawiono w tekście głównym publikacji, szczegółowe informacje na ten temat są dostępne w pełnym protokole badania *AMPLITUDE*, zamieszczonym jako załącznik do tej publikacji.

Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie tylko jednej analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS), traktowanej jako analiza końcowa (bez analiz śródokresowych). Natomiast, w przypadku oceny najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych (OS i TSP), zaplanowano wykonanie dwóch analiz *interim* (pierwsza analiza miała się odbyć w momencie końcowej analizy rPFS), a następnie analizy końcowej.

W badaniu *AMPLITUDE* analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia niraparybem + octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem nad terapią placebo + AA + prednizon, w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS; pierwszorzędowy punkt końcowy), a także przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od objawowej progresji choroby (TSP), tj. kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Przy uwzględnieniu odpowiednich założeń (wykładniczy rozkład danych dla rPFS, z medianą równą 33 mies. dla grupy kontrolnej, okres zbierania danych wynoszący 33 miesiące, z następującym po nim około 15-miesięcznym okresem *follow-up*), oszacowano, że uwzględnienie w procesie randomizacji 692 pacjentów powinno być wystarczające do uzyskania 261 zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) w populacji ogólnej, co jest wymagane do osiągnięcia 91% mocy statystycznej w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,64 dla porównania NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO (przy dwustronnym poziomie istotności 0,02475), na etapie końcowej analizy rPFS. Przewidywano ponadto, że w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA, do czasu analizy końcowej wystąpić powinno około 146 zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego, co ma zapewnić 95% moc w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,55 (przy dwustronnym poziomie istotności 0,05). Przy tak wyznaczonej wielkości próby, 389 zdarzeń OS zaobserwowane do czasu końcowej analizy

tego punktu końcowego (po około 79 miesiącach trwania badania) powinno być wystarczające do uzyskania 80% mocy w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,75 (porównanie NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; dwustronny poziom istotności 0,05).

Poniżej podsumowano założenia dotyczące mocy statystycznej oraz wymaganej wielkości próby, określonych na potrzeby porównania NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO w badaniu *AMPLITUDE*.

Tabela 7. Ocena mocy w badaniu *AMPLITUDE*; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Badanie (źródło)               | Ocena | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025) | Tak   | <p>Oszacowano, że uwzględnienie w procesie randomizacji 692 pacjentów powinno być wystarczające do uzyskania 261 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego – rPFS (radiologiczna progresja choroby lub zgon) w populacji ogólnej, co jest wymagane do osiągnięcia 91% mocy statystycznej w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,64 (przy dwustronnym poziomie istotności 0,02475), na etapie końcowej analizy rPFS (nie zaplanowano analizy <i>interim</i> dla tego punktu końcowego).</p> <p>W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: wykładniczy rozkład danych dla rPFS, z medianą równą 33 mies. dla grupy kontrolnej, okres zbierania danych wynoszący 33 miesiące, z następującym po nim około 15-miesięcznym okresem <i>follow-up</i>.</p> <p>Przewidywano wystąpienie około 146 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA (w momencie pierwotnej analizy rPFS), co ma zapewnić 95% moc w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,55 dla rPFS (przy dwustronnym poziomie istotności 0,05).</p> <p>Przy tak wyznaczonej wielkości próby, 389 zdarzeń OS zaobserwowane do czasu końcowej analizy tego punktu końcowego (po około 79 miesiącach trwania badania) powinno być wystarczające do uzyskania 80% mocy w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,75 (przy dwustronnym poziomie istotności 0,05). W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: wykładniczy rozkład danych dla OS, z medianą 53 mies. dla grupy kontrolnej.</p> |

- 1 analiza końcowa dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS), analizy *interim* dla drugorzędowych punktów końcowych: OS i TSP.
- 2 najważniejsze dane odnośnie metodyki badania przedstawiono w tekście głównym publikacji, szczegółowe informacje na ten temat są dostępne w pełnym protokole badania *AMPLITUDE*, zamieszczonym jako załącznik do tej publikacji.

Jak wspomniano powyżej, podstawowym celem badania *AMPLITUDE* było porównanie skuteczności NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO, w odniesieniu do przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS, definiowane jako czas od randomizacji do stwierdzenia radiologicznej progresji choroby według kryteriów RECIST v1.1 [dla zmian w obrębie tkanek miękkich] lub PCWG-3 [dla zmian kostnych], albo zgonu z dowolnej przyczyny). W analizie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględniono również ocenę przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od objawowej progresji choroby (TSP). Autorzy zastosowali hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W ocenie uwzględniono wymienione powyżej parametry (rPFS, OS, TPS) testowane w populacji ITT, oraz w dwóch predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych z populacji ogólnej - pacjentów z mutacją *BRCA1/2* i pacjentów z mutacją w efektorach HRR. Ogólny poziom błędów typu I kontrolowano na poziomie 0,05. Ustalona sekwencja testowania przedstawiała się następująco:

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

- analiza przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS) oceniona w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1/2*, a następnie w podgrupie z mutacją w efektorach HRR i w populacji ogólnej, ITT (HRR),
- analiza przeżycia całkowitego (OS) i analiza przeżycia bez objawowej progresji choroby (TSP): ocenione w podgrupie z mutacją *BRCA1/2*, w podgrupie z mutacją w efektorach HRR i w populacji ogólnej, ITT – w takiej samej kolejności.

Ponadto, w ocenie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględniono ocenę ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR, odsetek pacjentów osiągających częściową albo całkowitą odpowiedź, według kryteriów RECIST v1.1) i czas trwania uzyskanej odpowiedzi, a także analizę czasu do progresji molekularnej (PSA), definiowanej w oparciu o kryteria PCWG-3. Ocenie poddano również jakość życia (HRQoL) leczonych pacjentów i bezpieczeństwo stosowanej interwencji.

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne podsumowano za pomocą statystyk opisowych. W analizach dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Cox’a i stratyfikowany test log-rank – oszacowano mediany dla ocenianych parametrów, w ramach porównania różnic pomiędzy grupami, wyznaczono wartości hazardu względnego z 95% przedziałami ufności i wartości p. W ramach oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACT-P, względem wartości wyjściowej (średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów) wykorzystano model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, jako zmienną zależną przyjmując wynik zmierzony w danym punkcie czasowym (po rozpoczęciu leczenia). Jako efekty stałe przyjęto: wynik wyjściowy, stosowane leczenie, interakcję pomiędzy czasem wizyty a leczeniem, a jako efekt losowy – poszczególnych pacjentów. Zaznaczono, że przy braku istotnej nierównowagi pomiędzy grupami, w zakresie wyjściowych wartości, zmiennych nie uwzględniano w modelu.

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat*) obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, analizowanych zgodnie z przypisaniem do grupy. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, których analizowano zgodnie z rzeczywiście otrzymanym leczeniem.

Randomizacja metodą permutacji blokowej została przeprowadzona centralnie, za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS, *Interactive web Response System*). Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup, leczonych niraparybem + octanem abirateronu +

prednizonem albo otrzymujących placebo z octanem abirateronu i prednizonem. W procesie randomizacji zastosowano stratyfikację względem: rodzaju zmutowanego genu HRR (mutacja BRCA2 vs CDK12 vs inne), wcześniejszego leczenia docetakselem (tak vs nie) oraz wielkości zmian przerzutowych (wysoka vs niska objętość zmian). Według autorów, wybór mutacji BRCA2 jako czynnika stratyfikacyjnego został podyktowany tym, że w momencie projektowania badania, uznawano ją za najczęstszą mutację HRR obserwowaną w badanej populacji, z najsilniejszymi dowodami wskazującymi na jej rolę w uwrażliwianiu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego na działanie inhibitorów PARP. Już po rozpoczęciu rekrutacji pacjentów do badania ujawniono nowe dane, uzasadniające połączenie grup pacjentów z mutacjami BRCA2 i BRCA1, na potrzeby analiz skuteczności (pojedyncze mutacje BRCA1 są stosunkowo nieczęste, w związku z czym ta zmiana nie powinna mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki). W grupie interwencji, pacjentów leczono niraparybem w dawce 200 mg + octanem abirateronu (1000 mg) w skojarzeniu z prednizonem (5 mg). Natomiast, w grupie kontrolnej leczenie obejmowało placebo, AA (1000 mg) i prednizon (5 mg). Terapię kontynuowano do czasu wystąpienia radiologicznej lub klinicznej progresji choroby. Miejscowe objawy związane z nowotworem (takie jak: wzrost poziomu PSA, konieczność założenia cewnika albo zapotrzebowanie na radioterapię) nie były uznawane za wystarczające powody do odstawienia leczenia. Zaznaczono, że w pewnych sytuacjach zakończenie leczenia powinno nastąpić przed odnotowaniem progresji choroby: w sytuacji nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, decyzji badacza albo zakończenia badania przez sponsora.

W badaniu *AMPLITUDE* zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zastosowanie centralnej randomizacji, umożliwiło utajenie alokacji pacjentów, dzięki zastosowaniu placebo, o wyglądzie i dawkowaniu dopasowanym do aktywnego leczenia, możliwe było utrzymanie zaślepienia. Taki stan utrzymywano do czasu zakończenia badania albo zamknięcia zbierania danych w bazie (zgodnie z rekomendacją IDMC). Przedwczesne ujawnienie grupy, do której przydzielono danego pacjenta było dopuszczalne, jeśli według badacza zachodzi taka konieczność, w związku z nagłym przypadkiem medycznym.

Jakość badania *AMPLITUDE* oceniano w 5-punktowej skali Jadad. Ze względu na prawidłowy sposób randomizacji, zastosowanie podwójnego zaślepienia oraz opis wykluczenia pacjentów, próbie przyznano najwyższą możliwą ocenę w skali Jadad – 5 punktów.

W tabeli poniżej przedstawiona ocenę jakości badania *AMPLITUDE* w skali Jadad wraz z komentarzami.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *AMPLITUDE*; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Badanie (źródło)               | Punktacja Jadad | Randomizacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zaślepienie                                                                                                                                                                   | Przepływ pacjentów |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025) | 5/5 (R2;B2;W1)  | Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; randomizacja przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS).<br><br>Czynniki stratyfikacji:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>rodzaj zmutowanego genu HRR (mutacja BRCA2 vs CDK12 vs inne),</li> <li>wcześniejsze leczenie docetakselem (tak vs nie)</li> <li>wielkość zmian przerzutowych (wysoka vs niska objętość zmian).</li> </ul> | Zaślepienie: podwójne; pacjentów, badaczy, sponsora.<br><br>Tabletki zawierające NIR i/lub AA i dopasowane do nich placebo miały identyczny wygląd, aby zachować zaślepienie. | Tak                |

Pierwszym etapem kwalifikacji pacjentów do badania *AMPLITUDE* było potwierdzenie obecności przynajmniej jednej z poszukiwanych mutacji w genach związanych z systemem rekombinacji homologicznej (HRR). Wstępnym przesiewem objęto 5903 osoby, u których wykonano sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) DNA tkanki guza lub surowicy albo DNA linii zarodkowej, z uzyskaniem wiarygodnych wyników. U 1054 spośród tych osób wykryto obecność co najmniej jednej z poszukiwanych zmian genetycznych, a 665 chorych poddano pełnemu skryningowi. Dodatkowo, skryningiem objęto 321 osób, u których stwierdzono występowanie mutacji w genach HRR, w innych programach, w tym 235 osób, których kwalifikowano do prowadzonego przez tego samego sponsora prospektywnego badania *PREVALENCE*, oceniającego częstość występowania defektów genów naprawy DNA u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, oraz 86 osób, u których zaakceptowano wyniki lokalnych testów.

Ogółem, skryningowi pod kątem spełnienia kryteriów selekcji do badania *AMPLITUDE* poddano 986 osób. Na tym etapie wykluczono 290 pacjentów, ostatecznie, w procesie randomizacji uwzględniając pozostałych 696 pacjentów. Zarówno do grupy interwencji (NIR+AAP+ADT), jak i do grupy kontrolnej (AAP+ADT+PBO) przydzielono 348 chorych. Przypisane leczenie otrzymało 347 chorych z grupy interwencji (99,7%) oraz wszystkie osoby włączone do grupy kontrolnej. Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE* (z różnorodnymi mutacjami w genach HRR), u 456 osób (66%) wykryto mutację w genie kodującym białko efektorowe szlaku rekombinacji homologicznej, a u 387 z nich (56%) stwierdzono obecność mutacji BRCA1/2. Przy uwzględnieniu wyłącznie pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRCA1/2, liczebność porównywanych grup wyniosła 191 vs 196 chorych (NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO) i wszyscy pacjenci otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

W momencie zakończenia zbierania danych (07.01.2025) leczenie kontynuowało 112 chorych z grupy NIR+AAP+ADT (58,6%) oraz 80 pacjentów z grupy kontrolnej (40,8%). Pozostali chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zakończyli już terapię. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej przedwczesne zakończenie leczenia wynikało najczęściej z wystąpienia progresji choroby, jednak w grupie leczonej NIR+AAP+ADT odsetek pacjentów kończących leczenie z tego powodu był wyraźnie niższy niż w grupie kontrolnej (26,2% vs 47,4%). W obu grupach chorych jako kolejne przyczyny zakończenia leczenia należy wskazać zdarzenia niepożądane (9,9% w grupie NIR+AAP+ADT vs 6,1% w grupie AAP+ADT+PBO) oraz wycofanie zgody przez pacjenta (4,7% vs 3,1%). Pozostałe przyczyny zakończenia leczenia dotyczyły pojedynczych chorych.

Zgodnie z założeniem, w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, liczebność porównywanych grup (NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO) wyniosła 191 vs 196 chorych. Bezpieczeństwo analizowano natomiast w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leku, liczebność grup była identyczna jak w przypadku oceny skuteczności: 191 chorych z grupy leczonej NIR+AAP+ADT oraz 196 pacjentów z grupy kontrolnej.

Szczegółowe informacje odnośnie przepływu pacjentów w badaniu *AMPLITUDE*, dla całej włączonej populacji i dla podgrupy pacjentów z mutacją BRCA1/2 są przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu *AMPLITUDE*; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Etap badania                      | Podgrupa z mutacją BRCA1/2                                                                                                                              |              | Populacja ogólna (ITT) |              |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------|--------------|
|                                   | NIR+AAP+ADT                                                                                                                                             | AAP+ADT+PBO  | NIR+AAP+ADT            | AAP+ADT+PBO  |
| Źródło                            | Attard 2025                                                                                                                                             |              |                        |              |
| Ramy czasowe badania              | 21.12.2020 <sup>1</sup> – 07.01.2025 <sup>2</sup>                                                                                                       |              |                        |              |
| Skryning                          | 986 <sup>3</sup>                                                                                                                                        |              |                        |              |
| Wykluczenie                       | wykluczono 290 pacjentów, z powodu niespełnienia najważniejszych kryteriów selekcji                                                                     |              |                        |              |
| Randomizacja                      | ogółem w procesie randomizacji uwzględniono 696 osób, w tym:<br>387 (56%) pacjentów z mutacją BRCA1/2<br>456 (66%) pacjentów z mutacją w efektorach HRR |              |                        |              |
|                                   | 191 (100%)                                                                                                                                              | 196 (100%)   | 348 (100%)             | 348 (100%)   |
| Otrzymanie leczenia               | 191 (100%)                                                                                                                                              | 196 (100%)   | 347 (99,7%*)           | 348 (100%*)  |
| Przedwczesne zakończenie leczenia | 79 (41,4%*)                                                                                                                                             | 116 (59,2%*) | 158 (45,4%*)           | 196 (56,3%*) |
| - progresja choroby               | 50 (26,2%*)                                                                                                                                             | 93 (47,4%*)  | 93 (26,7%*)            | 149 (42,8%*) |
| - AEs                             | 19 (9,9%*)                                                                                                                                              | 12 (6,1%*)   | 38 (10,9%*)            | 24 (6,9%*)   |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Etap badania                        | Podgrupa z mutacją BRCA1/2 |             | Populacja ogólna (ITT) |              |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------|------------------------|--------------|
|                                     | NIR+AAP+ADT                | AAP+ADT+PBO | NIR+AAP+ADT            | AAP+ADT+PBO  |
| - wycofanie zgody pacjenta          | 9 (4,7%*)                  | 6 (3,1%*)   | 22 (6,3%*)             | 12 (3,4%*)   |
| - decyzja badacza                   | 0 (0,0%*)                  | 3 (1,5%*)   | 4 (1,1%*)              | 7 (2,0%*)    |
| - non-compliance                    | 0 (0,0%*)                  | 0 (0,0%*)   | 0 (0,0%*)              | 1 (0,3%*)    |
| - inne                              | 1 (0,5%*)                  | 2 (1,0%*)   | 1 (0,3%*)              | 3 (0,9%*)    |
| Kontynuacja leczenia <sup>4</sup>   | 112 (58,6%*)               | 80 (40,8%*) | 189 (54,3%*)           | 152 (43,7%*) |
| Analiza skuteczności <sup>5</sup>   | 191 (100%)                 | 196 (100%)  | 348 (100%)             | 348 (100%)   |
| Analiza bezpieczeństwa <sup>6</sup> | 191 (100%*)                | 196 (100%*) | 347 (99,7%*)           | 348 (100%*)  |

1 rekrutację pacjentów do badania prowadzono w okresie od 21.12.2020 do 20.07.2023;

2 data zakończenia zbierania danych dla analizy opisywanej w publikacji *Attard 2025*;

3 wstępnym przesiewem dla *AMPLITUDE* objęto 5903 pacjentów – wykonano u nich badanie sekwencjonowania nowej generacji DNA tkanki guza [FoundationOne CDx; Foundation Medicine] lub surowicy [FoundationOne Liquid CDx; Foundation Medicine] albo DNA linii zarodkowej [Invitae Multi-Cancer Panel; Invita] (w testowaniu wykorzystując wyniki testów wykonywanych w laboratorium centralnym) i uzyskano wiarygodne wyniki. U 1054 badanych osób wykryto obecność co najmniej jednej mutacji w genie HRR, zdefiniowanej w protokole (BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) i 665 spośród tych osób poddano pełnemu skryningowi. Dodatkowo, skryningiem objęto 321 osób, u których stwierdzono występowanie poszukiwanych mutacji innymi sposobami, w tym 235 osób, których kwalifikowano do prowadzonego przez tego samego sponsora prospektywnego badania *PREVALENCE*, oceniającego częstość występowania defektów genów naprawy DNA u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, oraz 86 osób, u których zaakceptowano wyniki lokalnych testów;

4 kontynuacja leczenia w momencie DCO 07.01.2025;

5 w analizie skuteczności uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT, *intention-to-treat*);

6 w analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *AMPLITUDE* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki tej analizy dla najważniejszych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *AMPLITUDE* według narzędzia RoB2.

| Punkt końcowy        | Proces randomizacji | Odstępstwa od zaplanowanej interwencji | Brakujące dane dla punktów końcowych | Pomiar punktu końcowego | Wybór prezentowanych wyników | Ogółem |
|----------------------|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------------|--------|
| rPFS                 | Niskie              | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Niskie                       | Niskie |
| OS                   | Niskie              | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Niskie                       | Niskie |
| TSP                  | Niskie              | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Niskie                       | Niskie |
| HRQoL                | Niskie              | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Niskie                       | Niskie |
| ocena bezpieczeństwa | Niskie              | Niskie                                 | Niskie                               | Niskie                  | Niskie                       | Niskie |

W badaniu *AMPLITUDE* proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację blokową, pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1 do dwóch grup (NIR+AAP+ADT vs

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

AAP+ADT+PBO), ze stratyfikacją względem rodzaju zmutowanego genu HRR (mutacja BRCA2 vs CDK12 vs inne), wcześniejszego leczenia docetakselem (tak vs nie) oraz wielkości zmian przerzutowych (wysoka vs niska objętość zmian). Utajenie alokacji utrzymano dzięki centralnemu przeprowadzeniu randomizacji, z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS). Według autorów, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami – co dotyczyło zarówno populacji ogólnej badania (ITT), jak i podgrupy pacjentów z mutacją w genach BRCA1/2. W związku z powyższym, dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione na niskie.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie względem stosowanej interwencji, obejmujące pacjentów i badaczy (oraz sponsora). Taki stan utrzymywano do czasu zakończenia badania albo do zamknięcia zbierania danych w bazie (zgodnie z rekomendacją IDMC). Przedwczesne ujawnienie grupy, do której przydzielono danego pacjenta było dopuszczane tylko w wyjątkowych przypadkach, związanych z nagłym zagrożeniem bezpieczeństwa chorego. Przy ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody analityczne – skuteczność kliniczną oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza ITT), przy czym w ocenie HRQoL uwzględniono tych pacjentów, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PRO po rozpoczęciu leczenia. Natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (zgodnie z otrzymanym leczeniem). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione zostało na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Dla większości punktów końcowych uwzględnionych w analizie dane były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Do czasu zakończenia zbierania danych dla opisywanej analizy, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs; żaden pacjent nie został utracony z obserwacji. Analizę skuteczności klinicznej (rPFS, OS, TSP) prowadzono zgodnie z podejściem ITT, a bezpieczeństwo analizowano w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, co stanowiło 99,7% grupy interwencji oraz 100% grupy kontrolnej. W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych oceniono jako niskie dla wszystkich punktów końcowych.

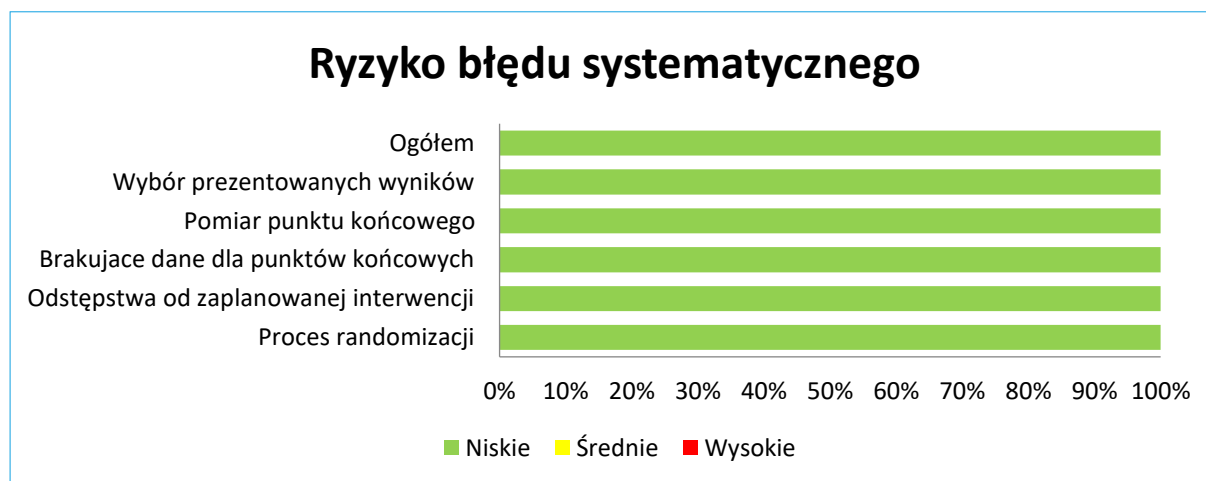
W analizie ocenianych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru. W przypadku OS istnieje jedna metoda oceny (obiektywny punkt końcowy). W analizie pozostałych punktów

końcowych skuteczności klinicznej wykorzystywano powszechnie stosowane i wiarygodne kryteria oceny (np. ocena progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1, ocena progresji zmian kostnych wg PCWG-3) i narzędzia (kwestionariusze oceny jakości życia, takie jak: FACT-G i FACT-P), albo zastosowano jednoznacznie kryteria oceny, oparte na ocenie występowania określonych zdarzeń medycznych (przykładowo: analiza objawowej progresji choroby [TSP] obejmuje ocenę występowania szeregu predefiniowanych zdarzeń, m.in. radioterapia wiązką zewnętrzną albo zabieg ortopedyczny związany z nowotworem). W ramach analizy bezpieczeństwo raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych, ocenianych według kryteriów CTCAE 5.0. Należy zaznaczyć, że wiarygodność oceny wymienionych punktów końcowych dodatkowo zwiększał fakt, że osoby dokonujące pomiarów nie były świadome stosowanej interwencji. Należy stwierdzić zatem, że ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego było niskie, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikającego z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Informacje dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *AMPLITUDE* podsumowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *AMPLITUDE*.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *AMPLITUDE* włączano dorosłych pacjentów płci męskiej, z rozpoznaniem gruczolakorakiem gruczołu krokowego w stadium przerzutowym, wrażliwym na kastrację, z przynajmniej jedną szkodliwą (*deleterious*) mutacją w genie rekombinacji homologicznej (HRR): *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51B* albo *RAD54L*. U wszystkich rekrutowanych pacjentów obecność przerzutów powinna być udokumentowana za pomocą TK lub MRI (w przypadku zmian w tkankach miękkich) albo scyntygrafii kości z użyciem technetu-99m (w przypadku zmian kostnych). Kolejne kryterium włączenia to zastosowanie terapii depriwacji androgenowej (ADT) – kastracja farmakologiczna lub chirurgiczna. Dla wszystkich pacjentów, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej (obustronna orchiektomia), obowiązkowe było ciągłe stosowanie GnRHa (terapia powinna zostać rozpoczęta  $\geq 14$  dni przed randomizacją i kontynuowana podczas badania). Kolejnym kryterium włączenia wymaganym na etapie rekrutacji pacjentów do badania był stan sprawności oceniony na 0-2 wg ECOG. Do badania dopuszczano chorych, leczonych wcześniej docetaksem, przy spełnieniu określonych warunków (m.in. otrzymanie maksymalnie 6 cykli terapii, zakończenie leczenia  $\leq 3$  miesiące przed randomizacją oraz utrzymywanie się odpowiedzi na docetaksel – choroba stabilna lub lepsza). Podano również szczegółowe kryteria włączenia, dotyczące innych dozwolonych terapii stosowanych w leczeniu choroby podstawowej. Jako kryteria włączenia, należy wymienić ponadto: stwierdzenie odpowiedniej czynności szpiku kostnego i innych kluczowych narządów, zdefiniowane na podstawie prawidłowych wyników badań laboratoryjnych i zdolność do przestrzegania wymagań określonych w protokole badania (w tym: zgoda na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji).

Do udziału w badaniu nie dopuszczano pacjentów, u których stwierdzono cechy histologiczne zgodne z rakiem drobnokomórkowym lub neuroendokrynnym gruczołu krokowego. Niedozwolone było wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP oraz wcześniejsze leczenie raka prostaty terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy, immunoterapią lub radiofarmaceutykami (dopuszczono pewne wyjątki). Kolejne kryteria wykluczenia stanowiły: nieprawidłowa czynność nadnerczy w wywiadzie i aktywne nowotwory, inne niż choroba leczona w ramach badania (z pewnymi wyjątkami). Podczas badania niedozwolone było długotrwałe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów ( $>5$  mg prednizonu lub równoważnik). Natomiast, krótkotrwała kortykosteroidoterapia systemowa ( $\leq 4$  tygodnie, wraz z redukcją dawki) oraz miejscowe podawanie steroidów było dopuszczalne, jeśli istniały wskazania kliniczne do ich stosowania. Z badania wyłączano pacjentów z rozpoznaniem MDS/AML aktualnie lub w wywiadzie,

chorych z ciężkimi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi obecnymi w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją oraz osoby z utrzymującym się niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Wymagano ponadto braku aktywnego lub objawowego wirusowego zapalenia wątroby lub ciężkiej choroby wątroby (Child-Pugh B/C). Z udziału w badaniu dyskwalifikowano też pacjentów, u których niemożliwe byłoby zastosowanie badanych leków: osoby ze znaną alergią, nadwrażliwością lub nietolerancją składników niraparybu, octanu abirateronu lub tabletki łączonej (niraparyb/AA) oraz pacjentów, z jakimkolwiek stanem medycznym, będącym przeciwwskazaniem do stosowania prednizonu. Przedstawiono szczegółowe wymagania, jakie musieli spełnić pacjenci HIV-pozytywni.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *AMPLITUDE* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *AMPLITUDE*.

| AMPLITUDE<br>[na podstawie protokołu badania] |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria włączenia                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat (lub zgodnie z lokalnymi regulacjami).</li> <li>Rozpoznanie gruczolakoraka gruczołu krokowego w badaniu histopatologicznym</li> <li>Choroba przerzutowa, z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK lub MRI (w przypadku zmian w tkankach miękkich) albo scyntygrafii kości z użyciem technetu—99m (w przypadku zmian kostnych). U pacjentów z pojedynczą zmianą kostną stwierdzoną w scyntygrafii z użyciem <math>^{99m}\text{Tc}</math>, bez innych pozawęzłowych zmian przerzutowych, wymagane jest potwierdzenie przerzutu do kości w TK lub MRI. <ul style="list-style-type: none"> <li>uczestnicy z chorobą obejmującą wyłącznie węzły chłonne nie kwalifikują się do udziału w badaniu.</li> </ul> </li> <li>Przynajmniej jedna szkodliwa (<i>deleterious</i>), germinalna lub somatyczna zmiana w obrębie genów HRR: BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L</li> <li>Status sprawności oceniony na 0-2 wg ECOG</li> <li>Terapia deprywacji androgenów, ADT (kastrowanie farmakologiczne lub chirurgiczne) rozpoczęta <math>\geq 14</math> dni przed randomizacją i kontynuowana w trakcie leczenia. W przypadku rozpoczęcia stosowania GnRH <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją wymagane było stosowanie antyandrogeny I generacji <math>\geq 14</math> dni przed randomizacją (odstawionego przed randomizacją).</li> <li>W przypadku wcześniejszego stosowania docetakselu należy spełnić następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>maksymalnie 6 cykli terapii docetakselem stosowane w ramach leczenia mCSPC</li> <li>otrzymanie ostatniej dawki leku <math>\leq 3</math> miesiące przed randomizacją</li> <li>utrzymanie odpowiedzi na docetaksel (StD lub lepsza), na podstawie oceny badań obrazowych przez badacza i/lub poziomu PSA przed randomizacją</li> </ul> </li> <li>Inne dopuszczalne wcześniejsze terapie dla mCSPC: <ul style="list-style-type: none"> <li>Maksymalnie 1 cykl radioterapii i 1 interwencja chirurgiczna zastosowane w celu łagodzenia objawów raka gruczołu krokowego (np. niekontrolowanego bólu, zagrażającego ucisku rdzenia kręgowego lub objawów niedrożności). Uczestnicy, u których zastosowano radioterapię lub interwencje chirurgiczne obejmujące wszystkie znane ogniska przerzutowe, zostaną wykluczeni z udziału w badaniu. Radioterapia musi zostać zakończona przed randomizacją.</li> <li>Maksymalnie 6 miesięcy ADT przed randomizacją.</li> <li>Maksymalnie 45 dni stosowania AAP przed randomizacją.</li> <li>Ketokonazol <math>\leq 2</math> tygodnie przed randomizacją z powodu raka prostaty.</li> <li>Maksymalnie 2 tygodnie stosowania ketokonazolu w leczeniu raka gruczołu krokowego, przed randomizacją.</li> </ul> </li> <li>Dozwolone wcześniejsze metody leczenia miejscowego raka gruczołu krokowego obejmują radykalną prostatektomię (z wycięciem węzłów chłonnych lub bez), radioterapię i inne miejscowe metody leczenia raka gruczołu krokowego, zgodne ze standardami opieki obowiązującymi w danym ośrodku. <ul style="list-style-type: none"> <li>jeśli stosowano ADT lub antyandrogeny I generacji w leczeniu miejscowym, wymagano, aby: łączny czas trwania ADT wynosi <math>\leq 3</math> lata, z zakończeniem terapii <math>\geq 1</math> rok przed randomizacją; a łączny czas</li> </ul> </li> </ul> |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

**AMPLITUDE**  
[na podstawie protokołu badania]

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>leczenia antyandrogenem pierwszej generacji to <math>\leq 3</math> lata, z zakończeniem terapii <math>\geq 1</math> rok przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kryteria laboratoryjne (w ramach skryningu) <ul style="list-style-type: none"> <li>– <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math>,</li> <li>– Stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl, bez konieczności transfuzji przez <math>\geq 28</math> dni,</li> <li>– <math>PLT \geq 100 \times 10^9/l</math>,</li> <li>– Stężenie kreatyniny <math>\leq 2 \times GGN</math></li> <li>– Stężenie potasu w surowicy <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> <li>– Bilirubina całkowita w surowicy <math>\leq 1,5 \times GGN</math>, lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times GGN</math> (uwaga: u pacjentów z zespołem Gilberta, z bilirubiną całkowitą <math>&gt; 1,5 \times GGN</math>, należy oznaczyć bilirubinę bezpośrednią i pośrednią; jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi <math>\leq 1,5 \times GGN</math>, pacjent może zostać zakwalifikowany do badania),</li> <li>– AST lub ALT <math>\leq 3 \times GGN</math>.</li> </ul> </li> <li>▪ Zdolność do połykania tabletek badanego leku w całości.</li> <li>▪ Świadoma zgoda (pisemna lub zdalna) wskazująca zrozumienie celu badania i procedur wymaganych do jego przeprowadzenia oraz wyrażenie chęci wzięcia udziału w badaniu, w tym dostarczenia próbki DNA.</li> <li>▪ Zgoda na stosowanie powszechnie uznawanej metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 3 miesiące po zakończeniu.</li> <li>▪ Zgoda na brak donacji nasienia podczas leczenia i przez 3 miesiące po zakończeniu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kryteria<br>wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologiczne cechy zgodne z rakiem drobnokomórkowym lub rakiem neuroendokrynnym gruczołu krokowego</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP</li> <li>▪ Wcześniejsze leczenie raka prostaty terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (np. apalutamid, enzalutamid, darolutamid), immunoterapią lub radiofarmaceutykami (dopuszczono pewne wyjątki)</li> <li>▪ Nieprawidłowa czynność nadnerczy w wywiadzie.</li> <li>▪ Podczas badania niedozwolone jest długotrwałe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (<math>&gt; 5</math> mg prednizonu lub równoważnik). Natomiast, krótkotrwała kortykosteroidoterapia systemowa (<math>\leq 4</math> tygodnie, wraz z redukcją dawki) oraz miejscowe stosowanie steroidów (np. steroidy wziewne, miejscowe, podawane bezpośrednio na powierzchnię oka i dostawowo) są dozwolone, jeśli istnieją wskazania kliniczne do ich stosowania.</li> <li>▪ Aktywne nowotwory (postępujące lub wymagające zmiany leczenia w ciągu ostatnich 24 miesięcy), inne niż choroba leczona w ramach badania. Jedyne dozwolone wyjątki to: nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego; nowotwór złośliwy skóry (czerniak lub nowotwór nieczerniakowy) leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, uznany za całkowicie wyleczony; zrazikowy/przewodowy rak piersi <i>in situ</i>, odpowiednio wyleczony; nowotwór uznany za wyleczony, z minimalnym ryzykiem nawrotu.</li> <li>▪ Rozpoznanie MDS/AML aktualnie lub w wywiadzie.</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją: ciężka/niestabilna dławica, zawał mięśnia sercowego, objawowa zastoinowa niewydolność serca, klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna) lub klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu).</li> <li>▪ Utrzymujące się niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>&gt; 160</math> mmHg lub DBP <math>&gt; 100</math> mmHg). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie mogą zostać zakwalifikowani do badania, pod warunkiem, że ciśnienie krwi będzie kontrolowane w określonych granicach za pomocą leczenia przeciwnadciśnieniowego.</li> <li>▪ Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja składników niraparybu, octanu abirateronu (AA) lub tabletki łączonej AA/niraparyb (FDC, <i>fixed-dose combination</i>).</li> <li>▪ Jakikolwiek stan medyczny, będący przeciwwskazaniem do stosowania prednizonu</li> <li>▪ Otrzymanie interwencji ocenianej w badaniach klinicznych (w tym szczepionek eksperymentalnych) lub stosowanie inwazyjnego eksperymentalnego urządzenia medycznego w ciągu 30 dni przed planowanym pierwszą dawką leku badanego</li> <li>▪ Do udziału w badaniu nie dopuszcza się pacjentów, z jednym z następujących zdarzeń występujących w ciągu <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją:</li> <li>▪ Transfuzja (płytek krwi lub czerwonych krwinek), czynniki wzrostu krwiotwórczego lub poważna operacja <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją. transfuzja KKP lub KKCz, otrzymanie hematopoetycznych czynników</li> </ul> |

**AMPLITUDE**  
[na podstawie protokołu badania]

wzrostu, przebycie poważnej operacji (wskazana jest konsultacja ze sponsorem, w celu ustalenia, co należy uznać za poważną operację)

- Kryteria wykluczenia pacjentów HIV-pozytywnych:
  - brak terapii antyretrowirusowej o wysokiej aktywności lub czas leczenia <4 tygodnie,
  - stosowanie terapii antyretrowirusowej, która może zakłócać działanie badanych leków (wskazana jest konsultacja ze sponsorem, w celu oceny stosowanych leków, przed włączeniem);
  - zmiana w terapii antyretrowirusowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (z wyjątkiem sytuacji, gdy zmiany dokonano po konsultacji ze sponsorem, w celu uniknięcia potencjalnej interakcji z lekiem badanym);
  - liczba CD4 <350 podczas skryningu
  - zakażenie oportunistyczne, definiujące AIDS, stwierdzone w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem,
  - wiremia >400 kopii/ml.
- Aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby; encefalopatia, wodobrzusze lub zaburzenia krzepnięcia wtórne do dysfunkcji wątroby.
- Aktywne zapalenie wątroby lub ciężka choroba wątroby (Child-Pugh B/C).

### 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W populacji ogólnej, ITT (pacjenci ze dowolnymi mutacjami HRR, spośród tych, które dopuszczono protokołem) uwzględniono 696 chorych. W wyniku randomizacji, do grup interwencji (NIR+AAP+ADT) i kontrolnej (AAP+ADT+PBO) włączono po 348 osób. Jak opisano powyżej, pełną zgodność z populacją docelową niniejszego raportu wykazywała wyodrębniona z populacji ogólnej badania *AMPLITUDE* podgrupa pacjentów z mutacją BRCA1/2. Tak zdefiniowana grupa chorych objęła 56% populacji ITT (387 osób), liczebność analizowanych grup wyniosła 191 pacjentów włączonych do grupy leczonej NIR+AAP+ADT i 196 chorych w grupie kontrolnej.

W subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lat dla grupy interwencji oraz 66 lat dla grupy kontrolnej. Większość włączonych chorych stanowiły osoby rasy białej lub azjatyckiej (65,4% i 25,7% w grupie NIR+AAP+ADT vs 73,5% i 21,95% w grupie AAP+ADT+PBO). W populacji ITT odnotowano zbliżone wyniki: mediana wieku pacjentów była równa 68 lat dla grupy interwencji oraz 67 lat dla grupy kontrolnej, a odsetki osób rasy białej i azjatyckiej wyniosły kolejno, 70,7% i 22,1% dla grupy NIR+AAP+ADT oraz 73,9% i 19,3% dla grupy AAP+ADT+PBO. Zgodnie z protokołem, do badania włączano wyłącznie pacjentów ze stanem sprawności równym 0-2 wg ECOG. Wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 stan sprawności oceniono na 0 u 69,6% chorych włączonych do grupy NIR+AAP+ADT oraz u 66,3% pacjentów w grupie placebo, a odsetki pacjentów ze stanem sprawności równym 1 wyniosły odpowiednio 28,8% vs 33,2%. Natomiast, w populacji ITT, stan sprawności 0 odnotowano u 69,5%

chorych z grupy NIR+AAP+ADT i 62,6% pacjentów z grupy kontrolnej, a ocenę 1 przyznano odpowiednio 27,9% oraz 35,6% chorym. Stan sprawności równy 2 stwierdzono u <3% pacjentów w każdej z grup.

U zdecydowanej większości chorych włączonych do badania, w momencie początkowej diagnozy nowotwór oceniono na >7 punktów w skali Gleasona: w subpopulacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 było to 83,8% chorych w grupie NIR+AAP+ADT oraz 80,6% w grupie AAP+ADT+PBO, w populacji ITT: 79,3% vs 75,3% osób. W momencie rozpoznania, u ponad 86% chorych w każdej z grup stwierdzano już obecność przerzutów odległych.

W podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2, w momencie rozpoczęcia ADT wysoką objętość zmian przerzutowych odnotowano u 79,1% chorych w każdej z grup (NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO). W całej populacji włączonej do badania *AMPLITUDE* było to odpowiednio 77,3% vs 77,9% pacjentów. Podczas rozpoczynania terapii niraparybem/placebo przeciętny czas stosowania ADT u włączonych pacjentów wynosił około 2,1-2,5 miesięcy; w podgrupie BRCA1/2 mediana leczenia była równa 2,14 mies. dla grupy interwencji oraz 2,32 dla grupy kontrolnej, natomiast w populacji ITT było to odpowiednio: 2,46 vs 2,30 miesiąca.

Dane dotyczące poziomu PSA dostępne były jedynie dla populacji ITT. W momencie początkowej diagnozy mediana stężenia PSA była równa 112,3 µg/l w grupie NIR+AAP+ADT oraz 101,6 µg/l w grupie AAP+ADT+PBO. Natomiast w momencie rozpoczęcia badania, już po otrzymaniu ADT, odnotowano następujące wartości mediany PSA: 2,74 µg/l vs 3,57 µg/l.

Spośród dopuszczonych mutacji w obrębie genów rekombinacji homologicznej, najczęściej obserwowano występowanie mutacji BRCA2, wykrytej u 148 chorych włączonych do grupy NIR+AAP+ADT oraz u 144 pacjentów z grupy kontrolnej. Odnotowano również stosunkowo częste występowanie mutacji BRCA1 (25 vs 25 chorych) oraz CHEK2 (72 vs 76). Pozostałe zmiany genetyczne (mutacje w genach CDK12, FANCA, RAD54L, PALB2, BRIP1, RAD51B) występowały rzadziej.

Szczegółowe informacje odnośnie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE* zebrano w poniższej tabeli – dane dla podgrupy pacjentów z mutacją BRCA1/2 i dla populacji ogólnej (ITT).

Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *AMPLITUDE*; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Parametr                                                                  | Podgrupa z mutacją BRCA1/2 |                       | Populacja ogólna (ITT) |                       |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|                                                                           | NIR+AAP+ADT,<br>N=191      | AAP+ADT+PBO,<br>N=196 | NIR+AAP+ADT,<br>N=348  | AAP+ADT+PBO,<br>N=348 |
| <b>Wiek</b>                                                               |                            |                       |                        |                       |
| Mediana (zakres) [lata]                                                   | 67 (41-88)                 | 66 (44-92)            | 68 (40-88)             | 67 (40-92)            |
| <b>Rasa, n (%)</b>                                                        |                            |                       |                        |                       |
| Biała                                                                     | 125 (65,4%)                | 144 (73,5%)           | 246 (70,7%)            | 257 (73,9%)           |
| Azjatycka                                                                 | 49 (25,7%)                 | 43 (21,9%)            | 77 (22,1%)             | 67 (19,3%)            |
| Czarna lub Afroamerykanie                                                 | 10 (5,2%)                  | 4 (2,0%)              | 18 (5,2%)              | 10 (2,9%)             |
| Inna                                                                      | 3 (1,6%)                   | 2 (1,0%)              | 3 (0,9%)               | 6 (1,7%)              |
| Nie raportowano/nieznana                                                  | 4 (2,1%)                   | 3 (1,5%)              | 4 (1,1%)               | 8 (2,3%)              |
| <b>Region geograficzny, n (%)</b>                                         |                            |                       |                        |                       |
| Europa                                                                    | 88 (46,1%)                 | 94 (48,0%)            | 168 (48,3%)            | 177 (50,9%)           |
| Azja                                                                      | 45 (23,6%)                 | 42 (21,4%)            | 72 (20,7%)             | 63 (18,1%)            |
| Ameryka Północna                                                          | 25 (13,1%)                 | 21 (10,7%)            | 45 (12,9%)             | 44 (12,6%)            |
| Pozostałe regiony                                                         | 33 (17,3%)                 | 39 (19,9%)            | 63 (18,1%)             | 64 (18,4%)            |
| <b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>                                     |                            |                       |                        |                       |
| 0                                                                         | 133 (69,6%)                | 130 (66,3%)           | 242 (69,5%)            | 218 (62,6%)           |
| 1                                                                         | 55 (28,8%)                 | 65 (33,2%)            | 97 (27,9%)             | 124 (35,6%)           |
| 2                                                                         | 3 (1,6%)                   | 1 (0,5%)              | 9 (2,6%)               | 6 (1,7%)              |
| <b>Wynik w skali Gleasona w momencie początkowej diagnozy, n (%)</b>      |                            |                       |                        |                       |
| ≤7                                                                        | 25 (13,1%)                 | 30 (15,3%)            | 60 (17,2%)             | 68 (19,5%)            |
| >7                                                                        | 160 (83,8%)                | 158 (80,6%)           | 276 (79,3%)            | 262 (75,3%)           |
| Nieznany                                                                  | 6 (3,1%)                   | 8 (4,1%)              | 12 (3,4%)              | 18 (5,2%)             |
| <b>Występowanie przerzutów w momencie początkowej diagnozy, n (%)</b>     |                            |                       |                        |                       |
| Bez przerzutów (M0)                                                       | 14 (7,3%)                  | 16 (8,2%)             | 32 (9,2%)              | 36 (10,3%)            |
| Z przerzutami (M1)                                                        | 167 (87,4%)                | 175 (89,3%)           | 301 (86,5%)            | 302 (86,8%)           |
| Nieznane                                                                  | 10 (5,2%)                  | 5 (2,6%)              | 15 (4,3%)              | 10 (2,9%)             |
| <b>Wielkość zmian przerzutowych w momencie rozpoczęcia ADT, n (%)</b>     |                            |                       |                        |                       |
| Wysoka objętość                                                           | 151 (79,1%)                | 155 (79,1%)           | 269 (77,3%)            | 271 (77,9%)           |
| Niska objętość                                                            | 40 (20,9%)                 | 41 (20,9%)            | 79 (22,7%)             | 77 (22,1%)            |
| <b>Czas od rozpoczęcia ADT stosowanej w leczeniu choroby przerzutowej</b> |                            |                       |                        |                       |
| Mediana (zakres) [mies.]                                                  | 2,14 (0,2-6,0)             | 2,32 (0,3-6,1)        | 2,46 (0,2-6,2)         | 2,30 (0,1-6,2)        |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Parametr                                                                           |                                 | Podgrupa z mutacją BRCA1/2 |                       | Populacja ogólna (ITT)      |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                                                    |                                 | NIR+AAP+ADT,<br>N=191      | AAP+ADT+PBO,<br>N=196 | NIR+AAP+ADT,<br>N=348       | AAP+ADT+PBO,<br>N=348       |
| Poziom PSA                                                                         |                                 |                            |                       |                             |                             |
| Poziom PSA w momencie początkowej diagnozy, mediana (zakres) [µg l <sup>-1</sup> ] |                                 | bd.                        | bd.                   | 112,3 (0,1-17 475)          | 101,6 (0,1-15 900)          |
| Poziom PSA w momencie rozpoczęcia badania, mediana (zakres) [µg l <sup>-1</sup> ]  |                                 | bd.                        | bd.                   | 2,74 (0-8 046) <sup>1</sup> | 3,57 (0-2 703) <sup>1</sup> |
| Ocena nasilenia bólu według skali BPI-SF, n (%)                                    |                                 |                            |                       |                             |                             |
| Średni wynik wyjściowy                                                             | 0: brak bólu)                   | bd.                        | bd.                   | 149 (42,8%)<br>[N=348]      | 152 (43,9%)<br>[N=346]      |
|                                                                                    | 1–3: łagodny ból                | bd.                        | bd.                   | 118 (33,9%)<br>[N=348]      | 117 (33,8%)<br>[N=346]      |
|                                                                                    | >3: umiarkowany lub poważny ból | bd.                        | bd.                   | 81 (23,3%)<br>[N=348]       | 77 (22,3%)<br>[N=346]       |
| Rodzaj mutacji, n (%)                                                              |                                 |                            |                       |                             |                             |
| BRCA2                                                                              |                                 | 148 (77,5%)                | 144 (73,5%)           | 148 (42,5%)                 | 144 (41,4%)                 |
| BRCA1                                                                              |                                 | 25 (13,1%)                 | 25 (12,8%)            | 25 (7,2%)                   | 25 (7,2%)                   |
| Mutacja pojedyncza inna niż BRCA1/2                                                |                                 | –                          | –                     | 149 (42,8%)                 | 147 (42,2%)                 |
| CHEK2                                                                              |                                 | –                          | –                     | 72 (20,7%)                  | 76 (21,8%)                  |
| CDK12                                                                              |                                 | –                          | –                     | 28 (8,0%)                   | 28 (8,0%)                   |
| FANCA                                                                              |                                 | –                          | –                     | 15 (4,3%)                   | 15 (4,3%)                   |
| RAD54L                                                                             |                                 | –                          | –                     | 12 (3,4%)                   | 6 (1,7%)                    |
| PALB2                                                                              |                                 | –                          | –                     | 9 (2,6%)                    | 13 (3,7%)                   |
| BRIP1                                                                              |                                 | –                          | –                     | 9 (2,6%)                    | 6 (1,7%)                    |
| RAD51B                                                                             |                                 | –                          | –                     | 4 (1,1%)                    | 5 (1,4%)                    |
| Mutacje współwystępujące, w tym BRCA <sup>2</sup>                                  |                                 | 18 (9,4%)                  | 27 (13,8%)            | 18 (5,2%)                   | 27 (7,8%)                   |
| BRCA2/CHEK2 <sup>2</sup>                                                           |                                 | 5 (2,6%)                   | 13 (6,6%)             | 5 (1,4%)                    | 13 (3,7%)                   |
| Mutacje współwystępujące, bez BRCA <sup>2</sup>                                    |                                 | –                          | –                     | 8 (2,3%)                    | 5 (1,4%)                    |

1 pacjenci mogli kontynuować stosowanie ADT, w związku z czym średnie poziomy PSA w momencie rozpoczęcia badania, były niższe niż poziomy zaobserwowane przy pierwszorazowym rozpoznaniu choroby;

2 pozostałe kombinacje mutacji pojedynczych genów występowały z częstością <1%.

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję ocenianą w badaniu *AMPLITUDE* było leczenie niraparybem + octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem stosowane w leczeniu przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (NIR+AAP+ADT). Kontrolę stanowiła terapia placebo + octan abirateronu + prednizon (AAP+ADT+PBO).

W grupie interwencji stosowano niraparyb w dawce 200 mg oraz octan abirateronu 1000 mg podawane raz dziennie, w postaci tabletek łączonych (FDC), zawierających obie wymienione substancje. Natomiast, pacjentom włączonym do grupy kontrolnej zamiast tabletek (niraparyb/AA) podawano nieaktywne placebo. Dodatkowo, ci chorzy otrzymywali aktywny octan abirateronu w postaci tabletek jednoskładnikowych. W celu utrzymania zaślepienia względem stosowanej interwencji, chorym włączonym do grupy interwencji podawano również nieaktywne placebo, odpowiadające tabletkom z octanem abirateronu stosowanym w grupie kontrolnej. Ponadto, w obu grupach chorych stosowano 5 mg prednizonu dziennie, doustnie.

Przypisane leczenie (NIR+AAP+ADT lub AAP+ADT+PBO) kontynuowano do czasu wystąpienia radiologicznej lub klinicznej progresji choroby. Przy czym, odnotowanie objawów miejscowych (wzrost poziomu PSA, konieczność założenia cewnika albo zapotrzebowanie na radioterapię) nie było uznawane za wystarczający powód do odstawienia leczenia. W wyjątkowych sytuacjach następowało przedwczesne zakończenie leczenia (tj. przed odnotowaniem progresji choroby): w sytuacji nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, decyzji badacza albo zakończenia badania przez sponsora.

W protokole badania przewidziano możliwość zmian dawkowania stosowanych leków (niraparyb, AA, prednizon) lub placebo, przede wszystkim, z powodu nasilonych zdarzeń niepożądanych. Dozwolone było zarówno zredukowanie stosowanej dawki leku, jak i czasowe wstrzymanie albo trwałe zakończenie leczenia.

Dodatkowo, u wszystkich pacjentów, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej (obustronna orchiektomia) wymagano ciągłego stosowania GnRHa. Leczenie za pomocą wybranego przez badacza preparatu należało rozpocząć  $\geq 14$  dni przed randomizacją i kontynuować jego podawanie przez cały czas leczenia NIR+AAP+ADT/AAP+ADT+PBO. Dawkowanie leku powinno być zgodne z obowiązującą rejestracją, a

zmiany dawkowania dopuszczano jedynie, jeśli w razie wskazań klinicznych, przy czym leczenie powinno być prowadzone tak, aby utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu.

Informacje odnośnie dawkowania badanych interwencji oraz zasady dotyczące leczenia towarzyszącego (dopuszczonego, niedozwolonego albo dozwolonego z ograniczeniami) w badaniu *AMPLITUDE* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniu *AMPLITUDE*; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Parametr                                 | Badanie <i>AMPLITUDE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kontrola                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dawkowanie leków                         | <b>NIR+AAP+ADT:</b> niraparyb + octan abirateronu + prednizon, doustnie <ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie: 200 mg NIR + 1000 mg AA + 5 mg prednizonu raz dziennie</li> <li>postać: 2 tabletki łączone (FDC) zawierające 100 mg niraparybu i 500 mg AA, 4 tabletki placebo dopasowane do tabletek zawierających wyłącznie AA, plus tabletki z 5 mg prednizonu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>AAP+ADT+PBO:</b> placebo + octan abirateronu + prednizon, doustnie <ul style="list-style-type: none"> <li>dawkowanie: placebo + 1000 mg AA + 5 mg prednizonu raz dziennie</li> <li>postać: 2 tabletki placebo, dopasowane do tabletek FDC zawierających niraparyb + AA, 4 tabletki zawierające po 250 mg AA, plus tabletki z 5 mg prednizonu</li> </ul> |
| Leczenie podawane w 28-dniowych cyklach. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Czas leczenia                            | Kontynuacja leczenia do czasu radiologicznej lub klinicznej progresji choroby <sup>1</sup> , zakończenie leczenia przed odnotowaniem progresji choroby, powinno nastąpić w sytuacji nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, decyzji badacza albo zakończenia badania przez sponsora.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Modyfikacja dawkowania                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczalne są modyfikacje dawkowania stosowanych leków (niraparyb, AA, prednizon) albo placebo: redukcja dawki leku, czasowe wstrzymanie albo trwałe zakończenie leczenia</li> <li>obok standardowych tabletek FDC (100 mg niraparybu/500 mg AA) dostępne są również tabletki FDC o zmniejszonej dawce niraparybu (50 mg niraparybu/500 mg AA), jeśli to konieczne dopuszcza się również stosowanie tabletek zawierających pojedyncze substancje, w odpowiednich dawkach</li> <li>możliwe modyfikacje: redukcja dawki NIR do 100 mg + standardowa dawka AA; standardowa dawka NIR + redukcja dawki AA (do 500 mg); redukcja dawek NIR (do 100 mg) i AA (do 500 mg), stosowanie wyłącznie AA albo wyłącznie NIR (w standardowych albo zredukowanych dawkach)</li> <li>w przypadku wystąpienia nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych <math>\geq 3</math> stopnia, związanych z leczeniem, leczenie niraparybem i/lub AA powinno zostać przerwane, jeśli nie osiągnięto kontroli objawów, przy postępowaniu zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku; leczenie może zostać włączone ponownie po wycofaniu objawów do stopnia 1, albo stany wyjściowego, albo osiągnięcia kontroli objawów, przy postępowaniu zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku; jeśli niemożliwe jest jednoznaczne przypisanie związku występujących objawów ze stosowaniem NIR albo AA, należy przerwać stosowanie obu leków</li> <li>w przypadku wystąpienia nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych <math>\geq 3</math> stopnia, związanych z leczeniem konieczne, które utrzymują się przez więcej niż 28 dni, u pacjentów stosujących NIR w dawce 100 mg, konieczne jest odstawienie leku</li> <li>w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego stopnia 4, konieczne jest trwałe zakończenie leczenia niraparybem oraz AA</li> <li>w przypadku podejrzenia zespołu tylnej encefalopatii nadciśnieniowej, konieczna jest natychmiastowe przerwanie leczenia niraparybem i skierowanie dziecka do neurologa, w razie potwierdzenia tego zespołu, konieczne jest trwałe odstawienie tabletki łącznej, dopuszcza się kontynuację leczenia za pomocą AA i prednizonu</li> <li>w protokole zamieszczono szczegółowe zasady postępowania w razie wystąpienia zwiększenia aktywności AST/ALT albo wzrostu stężenia bilirubiny, spadku PLT albo liczby neutrofilów oraz hipokaliemii</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Parametr                                   | Badanie <i>AMPLITUDE</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
|                                            | Interwencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kontrola |
| <b>Leczenie dodatkowe</b>                  | <p>Terapia deprywacji androgenowej (ADT): ciągle stosowanie GnRHa jest obowiązkowe dla wszystkich pacjentów, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej. ADT powinna zostać rozpoczęta <math>\geq 14</math> dni przed randomizacją. Wyboru preparatu dokonuje badacz. Jego dawkowanie powinno być zgodne z obowiązującą rejestracją, zmiany dawkowania powinny być stosowane jedynie, jeśli jest to wskazane klinicznie, aby utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
| <b>Leczenie dozwolone</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencje stosowane w celu opanowania powikłań związanych z miejscową progresją choroby: przezcewkowa resekcja prostaty (TURP), wszczepienie stentów moczowodowych lub miejscowa radioterapia</li> <li>transfuzje i podania hematopoetycznych czynników wzrostu, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obowiązującymi w danym ośrodku (należy pamiętać, że podaż składników krwi i preparatów krwiopochodnych oraz czynników wzrostu w okresie <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją jest niedozwolone)</li> <li>zwiększanie dawki prednizonu o 5 mg/dobę jest dozwolone w celu leczenia opornych zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem mineralokortykosteroidów (powinno zostać udokumentowane)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
| <b>Leczenie niedozwolone</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leki w fazie badań, inne niż niraparyb</li> <li>Inne terapie przeciwnowotworowe (w tym immunoterapia i chemioterapia)</li> <li>Inne terapie ogólnoustrojowe, które oddziałują na oś androgenową (np. antyandrogeny, inhibitory CYP17), z wyjątkiem ciągłego leczenia GnRHa</li> <li>Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo (<math>&gt; 5</math> mg prednizonu lub równoważnik) w trakcie badania jest niedozwolone. Krótkotrwałe stosowanie (<math>\leq 4</math> tygodnie, wraz z fazą redukcji dawki leku) i miejscowe stosowanie steroidów (np. wziewnych, miejscowych, podawanych bezpośrednio do oka i dostawowo) jest dozwolone, jeśli istnieją ku temu wskazania kliniczne.</li> <li>Testosteron</li> <li>Dietylostilbestrol (DES) lub inne podobne agonisty receptora estrogenowego</li> <li>Spironolakton</li> <li>Radiofarmaceutyki, takie jak rad-223 (<math>^{223}\text{Ra}</math>), stront (<math>^{89}\text{Sr}</math>) lub samar (<math>^{153}\text{Sm}</math>)</li> <li>Silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna)</li> </ul> |          |
| <b>Leczenie dozwolone z ograniczeniami</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Substraty CYP2D6 (należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu AA i produktów aktywowanych/metabolizowanych przez CYP2D6, szczególnie jeśli mają wąski zakres terapeutyczny), należy rozważyć redukcję dawek leków metabolizowanych przez CYP2D6</li> <li>Substraty CYP2C8; wskazane jest monitorowanie pacjentów pod kątem występowania objawów toksycznych związanych ze stosowaniem substratów CYP2C8, dla leków o wąskim zakresie terapeutycznym, stosowanym łącznie z AA.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |
| <b>Źródło danych</b>                       | Attard 2025                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |          |

1 objawy miejscowe (wzrost poziomu PSA, konieczność założenia cewnika albo zapotrzebowanie na radioterapię) nie są uznawane za wystarczające powody do odstawienia leczenia.

### 5.3.1 Zużycie leku

W momencie pierwszej analizy, w grupie interwencji (NIR+AAP+ADT), mediana czasu leczenia wyniosła 25,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej (AAP+ADT+PBO) było to 22,5 miesiąca, *compliance* wyniósł odpowiednio 97,0% oraz 99,3%.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)





Informacje dotyczące terapii zastosowanych wcześniej w leczeniu raka gruczołu krokowego, u pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE* przedstawiono w poniższej tabeli (dane dla podgrupy pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz dane dla populacji ogólnej, ITT).

Tabela 15. Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego zastosowane u pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE* (Attard 2025); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Leczenie                                                                      | Podgrupa BRCA         |                       | Populacja ogólna (ITT) |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
|                                                                               | NIR+AAP+ADT,<br>N=191 | AAP+ADT+PBO,<br>N=196 | NIR+AAP+ADT,<br>N=348  | AAP+ADT+PBO,<br>N=348 |
| Liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie raka gruczołu krokowego | N = 191               | N = 196               | N = 347                | N = 348               |
| Prostatektomia lub radioterapia <sup>1</sup>                                  | 47 (24,6%)            | 40 (20,4%)            | 86 (24,8%)             | 81 (23,3%)            |
| – wyłącznie prostatektomia                                                    | 14 (7,3%)             | 11 (5,6%)             | 24 (6,9%)              | 17 (4,9%)             |
| – wyłącznie radioterapia                                                      | 25 (13,1%)            | 24 (12,2%)            | 51 (14,7%)             | 48 (13,8%)            |
| – prostatektomia i radioterapia                                               | 8 (4,2%)              | 5 (2,6%)              | 11 (3,2%)              | 16 (4,6%)             |
| Terapia deprywacji androgenów                                                 | 191 (100%)            | 196 (100%)            | 347 (100%)             | 348 (100%)            |
| – GnRHa                                                                       | 186 (97,4%)           | 183 (93,4%)           | 333 (96,0%)            | 324 (93,1%)           |
| – obustronna orchiektomia                                                     | 9 (4,7%)              | 16 (8,2%)             | 18 (5,2%)              | 28 (8,0%)             |
| Leczenie antyandrogenem I gen.                                                | 99 (51,8%)            | 97 (49,5%)            | 169 (48,7%)            | 165 (47,4%)           |
| Docetaksel                                                                    | 29 (15,2%)            | 33 (16,8%)            | 54 (15,6%)             | 56 (16,1%)            |
| Inne <sup>2</sup>                                                             | 1 (0,5%)              | 0 (0,0%)              | 4 (1,2%)               | 2 (0,6%)              |

1 obejmuje radykalną radioterapię (leczenie pierwotne) oraz radioterapię stosowaną na etapie choroby przerzutowej, dopuszczoną protokołem badania;

2 w tym: cyproteron i octan cyproteronu.

### 5.3.3 Kolejne terapie przeciwnowotworowe

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące kolejnych terapii przeciwnowotworowych, stosowanych u pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE*, po zakończeniu terapii NIR+AAP+ADT albo AAP+ADT+PBO.

Do czasu zakończenia zbierania danych, co najmniej jedną kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego otrzymało 89 pacjentów włączonych do grupy interwencji (NIR+AAP+ADT) oraz 141 chorych z grupy kontrolnej (AAP+ADT+PBO). Najczęściej, stosowano chemioterapeutyki (docetaksel, kabazytaksel, karboplatinę i inne), które podano 71 chorym z grupy interwencji oraz 102 pacjentom z grupy placebo. Rzadziej, jako kolejne terapie przeciwnowotworowe podawano inhibitory szlaku receptora androgenowego, takie jak enzalutamid czy apalutamid (27 chorych w grupie NIR+AAP+ADT vs 40 osób w grupie kontrolnej), inhibitory PARP (10 vs 47 osób) i inne (radiofarmaceutyki, immunoterapia).

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Tabela 16. Kolejne terapie przeciwnowotworowe otrzymane przez pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE* (Attard 2025); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.

| Leczenie <sup>1</sup>                                                  | Populacja ogólna (ITT) |                    |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
|                                                                        | NIR+AAP+ADT, N=348     | AAP+ADT+PBO, N=348 |
| Liczba pacjentów, którzy zakończyli terapię<br>NIR+AAP+ADT/AAP+ADT+PBO | N = 159                | N = 196            |
| Dowolna kolejna terapia przeciwnowotworowa                             | 89                     | 141                |
| Chemioterapia                                                          | 71 (79,8%)             | 102 (72,3%)        |
| – docetaksel                                                           | 59 (83,1%)             | 84 (82,4%)         |
| – kabazytaksel                                                         | 18 (25,4%)             | 27 (26,5%)         |
| – karboplatyna                                                         | 11 (15,5%)             | 15 (14,7%)         |
| – cisplatyna                                                           | 2 (2,8%)               | 3 (2,9%)           |
| – etopozyd                                                             | 2 (2,8%)               | 4 (3,9%)           |
| – cyklofosfamid                                                        | 1 (1,4%)               | 3 (2,9%)           |
| – mitoksantron                                                         | 1 (1,4%)               | 1 (1,0%)           |
| – imifoplatyna                                                         | 0 (0,0%)               | 1 (1,0%)           |
| – paklitaksel                                                          | 0 (0,0%)               | 2 (2,0%)           |
| Inhibitory szlaku receptora androgenowego                              | 27 (30,3%)             | 40 (28,4%)         |
| – enzalutamid                                                          | 23 (85,2%)             | 36 (90,0%)         |
| – apalutamid                                                           | 3 (11,1%)              | 3 (7,5%)           |
| – darolutamid                                                          | 1 (3,7%)               | 2 (5,0%)           |
| – rezwilutamid                                                         | 0 (0,0%)               | 1 (2,5%)           |
| Inhibitory PARP                                                        | 10 (11,2%)             | 47 (33,3%)         |
| – olaparyb                                                             | 10 (100%)              | 42 (89,4%)         |
| – saruparyb                                                            | 0 (0,0%)               | 2 (4,3%)           |
| – talazoparyb                                                          | 0 (0,0%)               | 3 (6,4%)           |
| Radiofarmaceutyki                                                      | 8 (9,0%)               | 10 (7,1%)          |
| – lutetu ( <sup>177</sup> Lu) wipiwotyld-teraksetan                    | 6 (75,0%)              | 3 (30,0%)          |
| – dichlorek radu (Ra-223)                                              | 2 (25,0%)              | 7 (70,0%)          |
| Immunoterapia                                                          | 2 (2,2%)               | 7 (5,0%)           |
| Inne                                                                   | 7 (7,9%)               | 15 (10,6%)         |

1 w ocenie uwzględniono wszystkie następne linie leczenia, terapie stosowane kilkakrotnie liczono raz dla danego pacjenta; wybrane terapie to leki, o potencjalnym wpływie modyfikującym radiologiczną progresję choroby.

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *AMPLITUDE* analizę skuteczności wykonywano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji (ITT, z ang. *intention-to-treat*), którą stanowiło 696 pacjentów: 348 w grupie NIR+AAP+ADT i 348 w grupie AAP+ADT+PBO. Dodatkowo wykonywano analizę w podgrupach z mutacją BRCA1/2: 387 pacjentów (191 w grupie NIR+AAP+ADT i 196 w grupie AAP+ADT+PBO), oraz z mutacją w efektorach HRR: 456 pacjentów (230 w grupie NIR+AAP+ADT i 226 w grupie AAP+ADT+PBO). Ocenę jakości życia wykonywano w populacji wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PRO po rozpoczęciu leczenia: 330 w grupie NIR+AAP+ADT i 336 w grupie AAP+ADT+PBO.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*) w ocenie badacza. Dodatkowymi punktami końcowymi, rozpatrywanymi w badaniu było przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), czas do progresji objawów (TSP, z ang. *time to symptomatic progression*), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST, z ang. *time to subsequent therapy*), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. *second-progression-free survival*), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *overall response rate*), czas trwania odpowiedzi (DOR, z ang. *duration of response*), czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*), odpowiedź PSA, oraz ocena jakości życia.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 30,8 miesięcy dla całej populacji ITT (DCO: 07.01.2025 dla analizy skuteczności i PROs). Mediana czasu leczenia NIR+AAP+ADT wyniosła 25,3 miesięcy, a AAP+ADT+PBO 22,5 miesięcy. Mediana przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (*compliance*) wynosiła 97,0% w grupie otrzymującej NIR+AAP+ADT oraz 99,3% w grupie kontrolnej, przy czym 89,9% uczestników w grupie NIR+AAP+ADT oraz 94,8% pacjentów w grupie AAP+ADT+PBO przyjęło ponad 80% przepisanych tabletek. Łącznie 54% pacjentów w grupie NIR+AAP+ADT oraz 44% w grupie AAP+ADT+PBO kontynuowało otrzymywanie interwencji badania w momencie odcięcia danych.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania *AMPLITUDE*.

| Punkt końcowy                                                                                                    | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dostępne wyniki                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Czas do radiograficznej progresji choroby ( <b>rPFS</b> , z ang. <i>radiographic progression-free survival</i> ) | Czas od randomizacji do progresji radiologicznej lub zgonu z dowolnej przyczyny (które wystąpi pierwsze).<br>Progresja zmian radiograficznych oceniana jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>Progresja w tkankach miękkich: mierzona za pomocą TK lub MRI, wg RECIST v1.1.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2</li> </ul> |
| Akeega<br>(niraparyb + octan abirateronu)                                                                        | w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)                                                                        |                                                                                |

| Punkt końcowy                                                                                                       | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Dostępne wyniki                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Progresja w kościach: za pomocą scyntygrafii kości, wg PCWG3, wymagająca potwierdzenia w kolejnym badaniu <math>\geq 6</math> tygodni później.</li> <li>Progresję kostną definiuje się w jeden z poniższych sposobów:               <ol style="list-style-type: none"> <li>W przypadku stwierdzenia <math>\geq 2</math> nowych zmian kostnych w 8 tyg. (względem badania wyjściowego), klasyfikacja do jednej z 2 kategorii:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Stwierdzenie progresji kostnej w 8 tygodniu – w przypadku potwierdzenia (wykonanego <math>\geq 6</math> tygodni później) <math>\geq 2</math> nowych zmian kostnych w porównaniu z badaniem z 8 tygodnia (tj. łącznie <math>\geq 4</math> nowe zmiany w porównaniu do badania wyjściowego),</li> <li>Brak stwierdzenia progresji kostnej w 8 tygodniu – w przypadku nie wykazania <math>\geq 2</math> nowych zmian kostnych w porównaniu ze scyntyografią z 8 tygodnia w badaniu potwierdzającym; scyntygrafia z 8 tygodnia będzie traktowana jako badanie referencyjne, do którego porównuje się kolejne badania. Za moment progresji kostnej będzie się uznawać pierwszy moment, w którym wykaże się <math>\geq 2</math> nowe zmiany w porównaniu ze scyntyografią z 8 tygodnia (jeśli te nowe zmiany zostaną potwierdzone za pomocą kolejnej scyntygrafii wykonanej <math>\geq 6</math> tygodni później)</li> </ul> </li> <li>W przypadku braku stwierdzenia <math>\geq 2</math> nowych zmian kostnych w 8 tyg. (względem badania wyjściowego): za progresję kostną uznaje się pierwszy moment, w którym wykaże się <math>\geq 2</math> nowe zmiany w porównaniu ze scyntyografią z 8 tygodnia (jeśli nowe zmiany zostaną potwierdzone <math>\geq 6</math> tygodni później).</li> </ol> </li> </ul> |                                                                                |
| Przeżycie całkowite ( <b>OS</b> , z ang. <i>overall survival</i> )                                                  | Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2</li> </ul> |
| Czas do progresji objawów ( <b>TSP</b> , z ang. <i>time to symptomatic progression</i> )                            | Czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>radioterapii z powodu objawów kostnych/miednicznych,</li> <li>zabiegu ortopedycznego związanego z guzem,</li> <li>procedur związanych z objawami nowotworu (np. nefrostomia, cewnik pęcherzowy),</li> <li>zdarzeń związanych z nowotworem (złamania, ucisk rdzenia, niedrożność dróg moczowych),</li> <li>rozpoczęcia nowej terapii systemowej z powodu objawów raka prostaty.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2</li> </ul> |
| Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej ( <b>TTST</b> , z ang. <i>time to subsequent therapy</i> ) | Czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2</li> </ul> |
| Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby ( <b>PFS2</b> , z ang. <i>second-progression-free survival</i> )       | Czas od randomizacji do progresji choroby (radiologicznej, klinicznej lub PSA) w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2</li> </ul> |
| Ogólna odpowiedź na leczenie ( <b>ORR</b> , z ang. <i>overall response rate</i> )                                   | Odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1 (CR lub PR). <ul style="list-style-type: none"> <li>CR (<i>Complete Response</i>) – całkowite zniknięcie wszystkich zmian nowotworowych;</li> <li>PR (<i>Partial Response</i>) – zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o <math>\geq 30\%</math> względem wartości wyjściowej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2</li> </ul> |

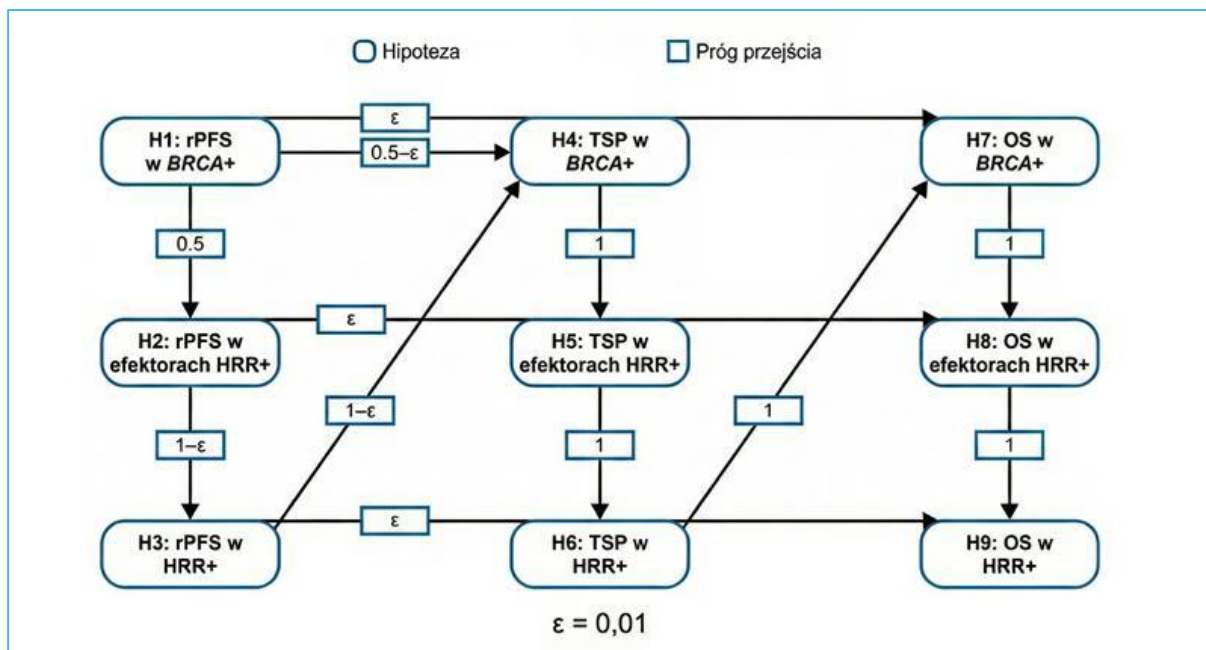
Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Punkt końcowy                                                                                   | Definicja                                                                                                                                                                                  | Dostępne wyniki                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Czas trwania odpowiedzi ( <b>DOR</b> , z ang. <i>duration of response</i> )                     | Czas od uzyskania odpowiedzi do progresji choroby, w populacji chorych z chorobą mierzalną wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1.                                                       | ■ Populacja ITT                |
| Czas do progresji PSA ( <b>TPSA</b> , z ang. <i>time to PSA progression</i> ),                  | Czas od randomizacji do progresji PSA wg PCWG3.                                                                                                                                            | ■ Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2 |
| Odpowiedź PSA                                                                                   | Spadek stężenia PSA w surowicy o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej, potwierdzony w kolejnym oznaczeniu po minimum 3 tygodniach, przy braku progresji klinicznej lub radiologicznej. | ■ Populacje ITT, HRR+, BRCA1/2 |
| Jakość życia zależna od zdrowia ( <b>HRQoL</b> , z ang. <i>health-related quality of life</i> ) | Punkty raportowane przez pacjentów (PROs, z ang. <i>patients reported outcomes</i> ) – kwestionariusze FACT-P (total i subskale), EQ-5D-5L, BPI-SF, PRO-CTCAE.                             | ■ Populacja ITT                |

W ramach analizy skuteczności zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W pierwszej kolejności oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy (rPFS) w podgrupie z mutacją BRCA. Po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonywano analizę rPFS w całej kohorcie efektorów HRR (HRR *effector* +), a na końcu w populacji ITT (czyli HRR+). Następnie, po wykazaniu istotności rPFS w całej kohorcie wykonywano analizę drugorzędowych punktów końcowych: czas do progresji objawowej (TSP), a następnie przeżycie całkowite (OS), w tej samej kolejności populacji. Na podstawie tej hierarchicznej procedury wielokrotnego porównywania zachowano całkowity współczynnik błędu typu I na wcześniej określonym dwustronnym poziomie 0,05. Pierwsze analizy pośrednie (*interim*) dotyczące całkowitego przeżycia (OS) oraz czasu do progresji objawowej (TSP) zaplanowano w momencie analizy końcowej dla radiograficznego przeżycia wolnego od progresji (rPFS) – zgodnie z poniższym schematem.

Wykres 3. Schemat hierarchicznego testowania kluczowych punktów końcowych.



W tabeli poniżej wytłumaczono definicje podgrup ocenianych w badaniu.

Tabela 18. Populacje wyróżnione w badaniu *AMPLITUDE*.

| Populacja            | Zawarte geny                                             |
|----------------------|----------------------------------------------------------|
| BRCA                 | <i>BRCA1, BRCA2</i>                                      |
| Efektory HRR         | Wszystkie powyższe + <i>BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD54L</i> |
| ITT (cała populacja) | Wszystkie powyższe + <i>CDK12, CHEK2, FANCA</i>          |

W niniejszym raporcie populację docelową stanowią chorzy na mHSPC z mutacją genów BRCA i wyniki dla tej podgrupy będą traktowane jako główne. Wyniki istotne statystycznie przedstawiano pogrubioną czcionką.

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

Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Analizę rPFS przeprowadzono dla daty odcięcia danych 7 stycznia 2025 roku, dla mediany okresu obserwacji 30,8 miesięcy – była to pierwsza i jednocześnie końcowa analiza tego punktu końcowego (ang. *primary analysis*). Nie zaplanowano wcześniejszych analiz pośrednich (*interim analyses*). Oszacowano, że w momencie końcowej analizy rPFS (*final analysis*) raportowanych będzie 146 zdarzeń rPFS w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 (261 w populacji ITT).

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025, CSR 2026).

| Analiza                                        |               | NIR+AAP+ADT |                          | AAP+ADT+PBO |                          | HR (95% CI)                   |
|------------------------------------------------|---------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------------------------|
|                                                |               | n/N         | Mediana (95% CI) [mies.] | n/N         | Mediana (95% CI) [mies.] |                               |
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Attard 2025) |               |             |                          |             |                          |                               |
| BRCA1/2                                        | Ocena badacza | 57/191      | NO (41,2; NO)            | 93/196      | 26,0 (22,1; 41,2)        | 0,52 (0,37; 0,72); p < 0,0001 |
|                                                | Ocena BICR    | 54/191      | NO (NO; NO)              | 88/196      | 26,3 (19,9; NO)          | 0,51 (0,37; 0,72); p < 0,0001 |
| Efektor HRR+                                   | Ocena badacza | 71/230      | NO (41,2; NO)            | 102/226     | 27,6 (25,6; NO)          | 0,57 (0,42; 0,77); p = 0,0003 |
|                                                | Ocena BICR    | 68/230      | NO (40,4; NO)            | 97/226      | 29,5 (22,1; NO)          | 0,58 (0,43; 0,80); p = 0,0006 |
| ITT                                            | Ocena badacza | 113/348     | NO (41,2; NO)            | 151/348     | 29,5 (25,8; NO)          | 0,63 (0,49; 0,80); p = 0,0001 |
|                                                | Ocena BICR    | 103/348     | NO (40,4; NO)            | 140/348     | 40,2 (26,3; NO)          | 0,61 (0,47; 0,79); p = 0,0001 |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          |             |                          |                               |
|                                                |               |             |                          | </          |                          |                               |

NO – nie osiągnięto.

W momencie przeprowadzenia analizy u chorych z mutacją w genach BRCA1/2 w grupie NIR+AAP+ADT mediana rPFS nie została osiągnięta, natomiast w grupie AAP+ADT+PBO wyniosła 26,0 miesięcy. Oszacowany hazard względny wystąpienia radiograficznej progresji choroby (w ocenie badacza) był o 48% mniejszy w grupie leczonej niraparybem z abirateronem, w porównaniu do grupy kontrolnej: HR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,72), a wynik był istotny statystycznie: p < 0,0001.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Analiza w pozostałych wyróżnionych populacjach również wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka radiograficznej progresji choroby u chorych leczonych NIR+AAP+ADT względem AAP+ADT+PBO: HR = 0,57 (95% CI: 0,42; 0,77); p = 0,0003 dla podgrupy Efektor HRR+ oraz HR = 0,63 (95% CI: 0,49; 0,80); p = 0,0001 dla populacji ITT.

W analizie czasu do wystąpienia rPFS w ocenie niezależnej zaślepionej komisji BIRC uzyskano bardzo zbliżone liczbowo wyniki do analizy wyników uzyskanych w ocenie badacza. Również w tym przypadku wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia rPFS w grupie NIR+AAP+ADT względem AAP+ADT+PBO w każdej z analizowanych populacji, uzyskując HR = 0,51 (95% CI: 0,37; 0,72); p < 0,0001 dla populacji z mutacją BRCA1/2.

#### 5.4.1.1 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – analiza w podgrupach na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji [populacja ogólna]

W badaniu *AMPLITUDE* wykonano również analizę ryzyka wystąpienia rPFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych. Wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – analiza w podgrupach na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| Podgrupa         |            | NIR+AAP+ADT        |                         | AAP+ADT+PBO        |                         | HR (95% CI)              |
|------------------|------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------------|
|                  |            | n/N                | mediana<br>rPFS [mies.] | n/N                | mediana<br>rPFS [mies.] |                          |
| Wszyscy pacjenci |            | 113/348<br>(32,5%) | NO                      | 151/348<br>(43,4%) | 29,5                    | <b>0,65 (0,51; 0,83)</b> |
| Wiek             | <65 lat    | 35/116 (30,2%)     | 41,2                    | 62/135<br>(45,9%)  | 29,3                    | <b>0,51 (0,34; 0,77)</b> |
|                  | 65-74 lata | 45/148 (30,4%)     | NO                      | 52/139<br>(37,4%)  | NO                      | 0,74 (0,50; 1,11)        |
|                  | ≥75 lat    | 33/84 (39,3%)      | NO                      | 37/74 (50,0%)      | 26,0                    | 0,74 (0,46; 1,19)        |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Podgrupa                            |                  | NIR+AAP+ADT    |                      | AAP+ADT+PBO     |                      | HR (95% CI)              |
|-------------------------------------|------------------|----------------|----------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|
|                                     |                  | n/N            | mediana rPFS [mies.] | n/N             | mediana rPFS [mies.] |                          |
| Rasa                                | Azjatycka        | 28/77 (36,4%)  | 36,8                 | 23/67 (34,3%)   | NO                   | 1,06 (0,61; 1,85)        |
|                                     | Biała            | 74/246 (30,1%) | NO                   | 119/257 (46,3%) | 27,4                 | 0,53 (0,39; 0,70)        |
|                                     | Inna             | 11/25 (44,0%)  | 23,2                 | 9/24 (37,5%)    | 29,3                 | 1,29 (0,53; 3,12)        |
| Stan sprawności ECOG                | 0                | 72/242 (29,8%) | NO                   | 93/218 (42,7%)  | 40,2                 | <b>0,60 (0,44; 0,82)</b> |
|                                     | 1                | 41/106 (38,7%) | 34,0                 | 58/130 (44,6%)  | 29,5                 | 0,76 (0,51; 1,14)        |
| Wynik BPI-SF, pyt. nr 3             | 0                | 41/149 (27,5%) | NO                   | 63/152 (41,4%)  | 40,2                 | <b>0,58 (0,39; 0,86)</b> |
|                                     | 1-3              | 38/118 (32,2%) | 41,2                 | 48/117 (41,0%)  | NO                   | 0,70 (0,46; 1,07)        |
|                                     | >3               | 34/81 (42,0%)  | 30,0                 | 39/77 (50,6%)   | 26,3                 | 0,67 (0,42; 1,06)        |
| Region geograficzny                 | Azja             | 26/72 (36,1%)  | 36,8                 | 21/63 (33,3%)   | NO                   | 1,11 (0,62; 1,97)        |
|                                     | Europa           | 56/168 (33,3%) | NO                   | 86/177 (48,6%)  | 26,3                 | <b>0,56 (0,40; 0,78)</b> |
|                                     | Ameryka Północna | 14/45 (31,1%)  | NO                   | 18/44 (40,9%)   | 33,2                 | 0,51 (0,25; 1,04)        |
|                                     | Reszta świata    | 17/63 (27,0%)  | NO                   | 26/64 (40,6%)   | NO                   | 0,65 (0,35; 1,20)        |
| Wcześniejsze stosowanie docetakselu | Tak              | 18/54 (33,3%)  | 41,2                 | 23/56 (41,1%)   | NO                   | 0,75 (0,40; 1,40)        |
|                                     | Nie              | 95/294 (32,3%) | NO                   | 128/292 (43,8%) | 29,5                 | <b>0,62 (0,48; 0,82)</b> |
| Wcześniejsze stosowanie AAP         | Tak              | 17/46 (37,0%)  | NO                   | 8/27 (29,6%)    | NO                   | 1,01 (0,43; 2,34)        |
|                                     | Nie              | 96/302 (31,8%) | NO                   | 143/321 (44,5%) | 29,5                 | <b>0,62 (0,48; 0,80)</b> |
| Obecność przerzutów trzewnych       | Tak              | 22/57 (38,6%)  | NO                   | 30/54 (55,6%)   | 18,5                 | <b>0,57 (0,33; 0,99)</b> |
|                                     | Nie              | 91/291 (31,3%) | NO                   | 121/294 (41,2%) | 33,2                 | <b>0,67 (0,51; 0,87)</b> |
| Wyłącznie przerzuty w kościach      | Tak              | 36/146 (24,7%) | NO                   | 48/154 (31,2%)  | 41,2                 | 0,71 (0,46; 1,10)        |
|                                     | Nie              | 77/202 (38,1%) | 41,2                 | 103/194 (53,1%) | 25,6                 | <b>0,60 (0,45; 0,81)</b> |

NO – nie osiągnięto.

Efekt leczenia NIR+AAP+ADT był spójny w większości wyróżnionych podgrup, wskazując na wyraźne zmniejszenie ryzyka wystąpienia radiograficznej progresji choroby, względem terapii AAP+ADT+PBO. Wyniki te potwierdzają główne wyniki badania, chociaż niewielka liczba zdarzeń w niektórych podgrupach uniemożliwia uzyskanie progu istotności statystycznej i ostateczną interpretację.

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)













[Redacted text block]

5.4.2.1 [Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 24. [Redacted text block]

| [Redacted] |            | [Redacted] |            | [Redacted] |            | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] |            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|            | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)









102/141 (72%) otrzymało chemioterapię, 47/141 (33%) inhibitor PARP. Spośród 102 pacjentów, którzy rozpoczęli chemioterapię, 18 (17,6%) otrzymało karboplatynę lub cisplatynę, które mają podobny mechanizm działania jak inhibitory PARP. Spośród 159 pacjentów z grupy NIR+AAP+ADT, którzy nie otrzymywali już leczenia (158 przerwało leczenie, a jeden pacjent nie rozpoczął), 89 (56%) otrzymało kolejne leczenie terapią o znanym działaniu przedłużającym życie – w tym chemioterapię u 71/89 (80%) i inhibitor PARP u 10/89 (11%). W tym czasie utrzymywano podwójne zaślepienie, aby umożliwić dalszą obserwację przeżycia całkowitego.

Tabela 27. Kolejne terapie przeciwnowotworowe w populacji ITT; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| Analiza                                          | NIR+AAP+ADT<br>N=159 | AAP+ADT+PBO<br>N=196 |
|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Attard 2025)   |                      |                      |
| <b>Jakakolwiek kolejna terapia raka prostaty</b> | <b>89</b>            | <b>141</b>           |
| <b>Chemioterapia</b>                             | 71 (79,8%)           | 102 (72,3%)          |
| Docetaksel                                       | 59 (83,1%)           | 84 (82,4%)           |
| Kabazytaksel                                     | 18 (25,4%)           | 27 (26,5%)           |
| Karboplatyna                                     | 11 (15,5%)           | 15 (14,7%)           |
| Cisplatyna                                       | 2 (2,8%)             | 3 (2,9%)             |
| Etopozyd                                         | 2 (2,8%)             | 4 (3,9%)             |
| Cyklofosfamid                                    | 1 (1,4%)             | 3 (2,9%)             |
| Mitoksantron                                     | 1 (1,4%)             | 1 (1,0%)             |
| Imifplatyna                                      | 0                    | 1 (1,0%)             |
| Paklitaksel                                      | 0                    | 2 (2,0%)             |
| <b>Inhibitory szlaku receptora androgenowego</b> | 27 (30,3%)           | 40 (28,4%)           |
| Enzalutamid                                      | 23 (85,2%)           | 36 (90,0%)           |
| Apalutamid                                       | 3 (11,1%)            | 3 (7,5%)             |
| Darolutamid                                      | 1 (3,7%)             | 2 (5,0%)             |
| Rezvilutamid                                     | 0                    | 1 (2,5%)             |
| <b>Inhibitory PARP</b>                           | 10 (11,2%)           | 47 (33,3%)           |
| Olaparyb                                         | 10 (100%)            | 42 (89,4%)           |
| Saruparyb                                        | 0                    | 2 (4,3%)             |
| Talazoparyb                                      | 0                    | 3 (6,4%)             |
| <b>Radiofarmaceutyki</b>                         | 8 (9,0%)             | 10 (7,1%)            |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Analiza                               | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO |
|---------------------------------------|-------------|-------------|
|                                       | N=159       | N=196       |
| Lutet (177Lu) wipiwotyld, tetraksetan | 6 (75,0%)   | 3 (30,0%)   |
| Dichlorek Ra-223 (Ra223)              | 2 (25,0%)   | 7 (70,0%)   |
| <b>Immunoterapia</b>                  | 2 (2,2%)    | 7 (5,0%)    |
| <b>Inne</b>                           | 7 (7,9%)    | 15 (10,6%)  |

#### 5.4.5 Czas do drugiej progresji (PFS2)

Jednym z dodatkowych punktów końcowych analizowanych w badaniu *AMPLITUDE* był czas od randomizacji do progresji choroby (radiologicznej, klinicznej lub PSA) w trakcie pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu.

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do drugiej progresji choroby; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025, CSR 2026).

| Analiza                                        |               | NIR+AAP+ADT |                             | AAP+ADT+PBO |                             | HR (95% CI)                   |
|------------------------------------------------|---------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                                                |               | n/N         | Mediana (95% CI)<br>[mies.] | n/N         | Mediana (95% CI)<br>[mies.] |                               |
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Attard 2025) |               |             |                             |             |                             |                               |
| BRCA1/2                                        | Ocena badacza | bd./191     | NO                          | bd./196     | 44,0                        | 0,59 (0,41; 0,83); p = 0,0026 |
| Efektor HRR+                                   | Ocena badacza | bd./230     | NO                          | bd./226     | 44,0                        |                               |
| ITT                                            | Ocena badacza | bd./348     | NO                          | bd./348     | 44,0                        |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |

NO – nie osiągnięto.

W grupie NIR+AAP+ADT wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do drugiej progresji choroby w porównaniu do grupy AAP+ADT+PBO, mediana nie została osiągnięta w grupie NIR+AAP+ADT (w żadnej z rozpatrywanych populacji), a w AAP+ADT+PBO wyniosła 44,0 miesiące (w każdej z rozpatrywanych

populacji), HR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,83); p = 0,0026 u chorych z mutacją BRCA1/2. Analiza w pozostałych podgrupach potwierdziła wnioskowanie.

#### 5.4.6 Czas do progresji PSA (TPSA)

W badaniu *AMPLITUDE* progresja PSA definiowana była zgodnie z kryteriami PCWG3 (*Prostate Cancer Working Group 3*). PCWG3 standardowo określa PSA progresję jako wzrost PSA o  $\geq 25\%$  względem najniższej wartości (*nadir*) oraz o  $\geq 2$  ng/ml, potwierdzony w kolejnym oznaczeniu po minimum 3 tygodniach.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny czasu do progresji PSA.

Tabela 29. Czas do progresji PSA; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025, CSR 2026).

| Analiza                                        |               | NIR+AAP+ADT |                             | AAP+ADT+PBO |                             | HR (95% CI)                   |
|------------------------------------------------|---------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                                                |               | n/N         | Mediana (95% CI)<br>[mies.] | n/N         | Mediana (95% CI)<br>[mies.] |                               |
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Attard 2025) |               |             |                             |             |                             |                               |
| BRCA1/2                                        | Ocena badacza | bd./191     | NO                          | bd./196     | 25,5                        | 0,41 (0,29; 0,59); p < 0,0001 |
| Efektor HRR+                                   | Ocena badacza | bd./230     | NO                          | bd./226     | 29,0                        | 0,48 (0,35; 0,66)             |
| ITT                                            | Ocena badacza | bd./348     | NO                          | bd./348     | 29,0                        | 0,50 (0,39; 0,65)             |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |
|                                                |               |             |                             |             |                             |                               |

NO – nie osiągnięto.

U chorych z mutacją BRCA1/2 leczonych NIR+AAP+ADT mediana czasu do PSA nie została osiągnięta, a w grupie AAP+ADT+PBO wyniosła 25,5 miesięcy. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji PSA w wyniku leczenia NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO, HR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,59); p < 0,0001. Analiza w pozostałych podgrupach potwierdziła wnioskowanie.

[Redacted text block]

5.4.7    Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź na leczenie ORR (z ang. *Objective Response Rate*) oceniano w populacji z chorobą mierzalną, wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1. Obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzano w przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) lub odpowiedzi częściowej (PR). [Redacted text block]

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie (ORR); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE (Attard 2025, CSR 2026)*.

| Analiza                                                 |               | NIR+AAP+ADT<br>n/N (%) | AAP+ADT+PBO<br>n/N (%) | RB (95% CI)                 |
|---------------------------------------------------------|---------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 ( <i>Attard 2025</i> ) |               |                        |                        |                             |
| BRCA1/2                                                 | Ocena badacza | 48/63 (76,2%)          | 53/72 (73,6%)          | 1,04 (0,95; 1,26); p = 0,73 |
| Efektor HRR+                                            | Ocena badacza | 58/76 (76,3%)          | 58/79 (73,4)           | 1,04 (0,87; 1,25)           |
| ITT                                                     | Ocena badacza | 76/106 (71,7%)         | 81/110 (73,6%)         | 0,97 (0,83; 1,15)           |
| [Redacted]                                              |               | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
| [Redacted]                                              | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
| [Redacted]                                              | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
| [Redacted]                                              | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
|                                                         | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |
| [Redacted]                                              | [Redacted]    | [Redacted]             | [Redacted]             | [Redacted]                  |

\*    obliczono na podstawie dostępnych danych;  
NO – nie osiągnięto.

Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był podobny w grupach NIR+AAP+ADT i AAP+ADT+PBO, u chorych z mutacją BRCA1/2 wyniósł odpowiednio 76,2% vs 73,6%. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania ORR w tej populacji chorych nie różniło się między grupami: RB = 1,04 (95% CI: 0,95; 1,26); p = 0,73. Analiza w pozostałych podgrupach wskazała podobne wyniki.

#### 5.4.8 Czas trwania odpowiedzi (DOR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie analizowano w podgrupie chorych, którzy uzyskali ORR.

Wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025, CSR 2026).

| Analiza                                        |               | NIR+AAP+ADT<br>mediana [mies.] | AAP+ADT+PBO<br>mediana [mies.] | HR (95% CI)                  |
|------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Attard 2025) |               |                                |                                |                              |
| ITT                                            | Ocena badacza | bd.                            | bd.                            | 0,55 (0,35; 0,86); p = 0,008 |

NO – nie osiągnięto.

W populacji ITT wykazano istotne statystycznie zwiększenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie terapią NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: HR = 0,55 (95% CI: 0,35; 0,86); p = 0,008. Dla pozostałych populacji nie podano takich danych.

#### 5.4.9 Potwierdzona odpowiedź PSA

Odpowiedź PSA definiowano jako spadek wartości o przynajmniej 50% od wartości wyjściowej. Wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 32. Potwierdzona odpowiedź PSA; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| Analiza                                        |               | NIR+AAP+ADT<br>n/N (%) | AAP+ADT+PBO<br>n/N (%) | RB (95% CI)                 |
|------------------------------------------------|---------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Attard 2025) |               |                        |                        |                             |
| BRCA1/2                                        | Ocena badacza | 88,5%                  | 85,7%                  | 1,03 (0,96; 1,12); p = 0,42 |
| Efektor HRR+                                   | Ocena badacza | 87,0%                  | 85,8%                  | 1,01 (0,94; 1,09)           |
| ITT                                            | Ocena badacza | 87,6%                  | 86,2%                  | 1,02 (0,96; 1,08)           |

NO – nie osiągnięto.

Potwierdzoną odpowiedź PSA raportowano u podobnego odsetka chorych z mutacją BRCA1/2 leczonych NIR+AAP+ADT lub AAP+ADT+PBO, odpowiednio 88,5% vs 85,7%, RB = 1,03 (95% CI: 0,96; 1,12), p = 0,42.

#### 5.4.10 Jakość życia

Jednym z istotnych ocenianych zagadnień w badaniu *AMPLITUDE* była ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL), której wyniki zaprezentowano w doniesieniu konferencyjnym *Rathkopf 2025* (abstrakt i prezentacja). Ocenę jakości życia analizowano za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów (PROs, z ang. *patients reported outcomes*): FACT-G, FACT-P, EQ-5D-5L VAS oraz BPI-SF (opis w tabeli poniżej). Kwestionariusze były wypełniane w czasie skryningu, następnie w cyklach 1-25, a później co 4 miesiące aż do zakończenia leczenia.

Ogółem całkowity stopień wypełnienia kwestionariuszy wyniósł ≥94,3%.

Tabela 33. Narzędzia służące do oceny jakości życia w badaniu *AMPLITUDE*.

| Kwestionariusz       | Zakres oceny                                                              | Liczba pozycji                                                    | Skala punktowa               | Interpretacja wyniku                                   | MCID                                 |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| FACT-G               | Ogólna jakość życia w chorobie nowotworowej                               | 27 (4 podskale: fizyczna, emocjonalna, społeczna, funkcjonalna)   | 0-108                        | Wyższy wynik = lepszy ogólny dobrostan                 | spadek ≥9 pkt = istotne pogorszenie  |
| FACT-P               | Jakość życia związana z rakiem prostaty (ogólna + specyficzna)            | 39 (4 podskale ogólne + 1 podskala specyficzna dla raka prostaty) | 0-156                        | Wyższy wynik = lepszy stan funkcjonalny i jakość życia | spadek ≥10 pkt = istotne pogorszenie |
| FACT-P, podskala PWG | Samopoczucie fizyczne pacjenta w kontekście choroby i leczenia            | 7 elementów podskali                                              | 0–28                         | Wyższy wynik = lepszodobrostan fizyczny                | spadek ≥3 pkt = istotne pogorszenie  |
| EQ-5D-5L             | Stan zdrowia w 5 wymiarach (mobilność, samoobsługa, aktywności, ból, lęk) | 5 + skala VAS                                                     | Indeks zdrowia + VAS (0-100) | Wyższy wynik = lepszy stan zdrowia                     | spadek ≥10 pkt = istotne pogorszenie |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Kwestionariusz | Zakres oceny                                  | Liczba pozycji | Skala punktowa           | Interpretacja wyniku                               | MCID                                      |
|----------------|-----------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| BPI-SF         | Nasilenie bólu i jego wpływ na funkcjonowanie | 9              | 0-10 dla każdego pytania | Wyższy wynik = większy ból / gorsze funkcjonowanie | wzrost $\geq 2$ pkt = istotne pogorszenie |

FACT-P – *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; EQ-5D-5L – *EuroQol 5-Dimension 5-Level Questionnaire*; BPI-SF – *Brief Pain Inventory – Short Form*;  
MCID – minimalna klinicznie istotna różnica.

Kwestionariusz FACT-G obejmuje podskale dobrostanu fizycznego (*physical well-being*), społecznego/rodzinnego (*social/family wellbeing*), emocjonalnego (*emotional well-being*) i funkcjonalnego (*functional well-being*). Odpowiedzi przyjmują wartości od 0 „wcale” do 4 „bardzo”. Całkowity wynik w skali FACT-G przyjmuje wartości: 0-108, gdzie wyższy wynik oznacza lepszy ogólny dobrostan pacjenta. Spadek o  $\geq 9$  punktów w stosunku do wyniku wyjściowego u danego pacjenta jest uważany za klinicznie istotne pogorszenie.

Kwestionariusz FACT-P obejmuje podskale FACT-G (dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego/rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego i dobrostanu funkcjonalnego) oraz podskalę specyficzną dla raka prostaty. Odpowiedzi: od 0 „wcale” do 4 „bardzo”. Całkowity wynik FACT-P przyjmuje wartości: 0-156. Spadek o  $\geq 10$  punktów w stosunku do wartości wyjściowej u pacjenta jest uważany za klinicznie istotne pogorszenie.

Podskala FACT-P PWB jest jedną z 4 podskal tworzących FACT-G i FACT-P. Ocenia dobrostan fizyczny (ang. *physical well-being*) – samopoczucie fizyczne pacjenta w kontekście choroby i leczenia. Obejmuje pytania dotyczące energii, bólu, zdolności do wykonywania codziennych czynności, komfortu fizycznego. Każdy z 7 elementów oceniany w skali Likerta od 0 „wcale” do 4 „bardzo”. Zakres punktacji: 0–28 punktów (im wyższy wynik, tym lepsze fizyczne samopoczucie). Spadek o  $\geq 3$  punktów w stosunku do wartości wyjściowej jest uznawany za klinicznie istotne pogorszenie. W badaniu *AMPLITUDE* ta podskala była analizowana oddzielnie, ponieważ jest szczególnie wrażliwa na działania niepożądane związane z terapią (np. zmęczenie, anemia).

Skala EQ-5D-5L VAS to narzędzie służące do oceny jakości życia chorych, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS). Przyjmuje wartości od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Obniżenie wyniku EQ-5D-5L VAS o  $\geq 10$  punktów w stosunku do wartości wyjściowej u danego pacjenta jest uznawane za klinicznie istotne pogorszenie.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Kwestionariusz BPI (ang. *Brief Pain Inventory*) służy do oceny nasilenia bólu pacjenta na podstawie formularza Krótkiego Inwentarza Bólu (BPI-SF, ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*), który składa się z 9 pytań. Formularz BPI-SF służy do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych pacjentów. Chory dokonuje oceny wpływu bólu na dołączonych do pytań skalach numerycznych od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak wpływu, zaś 10 – całkowity wpływ. Klinicznie istotne pogorszenie bólu definiowane jako średni wzrost o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny jakości życia uzyskane w badaniu *AMPLITUDE*.

Tabela 34. Ocena jakości życia zależnej od zdrowia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Rathkopf 2025).

| Kwestionariusz                                            | NIR+AAP+ADT          |                 | AAP+ADT+PBO          |                 | Ocena istotności różnicy między grupami |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------------------------------|
|                                                           | Śr. wart. pocz. (SD) | Śr. zmiana (SE) | Śr. wart. pocz. (SD) | Śr. zmiana (SE) |                                         |
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 ( <i>Rathkopf 2025</i> ) |                      |                 |                      |                 |                                         |
| FACT-G (0–108 pkt)                                        | 79,7 (14,9)          | 0,02 (0,50)     | 79,3 (15,2)          | 0,77 (0,50)     | p = 0,289                               |
| FACT-P (0–156 pkt)                                        | 113,3 (20,2)         | -0,05 (0,67)    | 112,7 (20,4)         | 1,22 (0,67)     | p = 0,181                               |
| FACT-P, podskala PWB (0–28 pkt)                           | 23,5 (4,6)           | -0,43 (0,15)    | 23,6 (4,4)           | -0,01 (0,15)    | <b>p = 0,0467</b>                       |
| EQ-5D-5L VAS (0–100 pkt)                                  | 74,9 (17,4)          | 1,82 (0,63)     | 73,9 (18,6)          | 2,59 (0,63)     | p = 0,390                               |

Nie zaobserwowano istotnej klinicznie zmiany wyniku kwestionariusza FACT-G; w grupie NIR+AAP+ADT średnia zmiana względem wartości początkowej wyniosła 0,02 pkt., a w grupie AAP+ADT+PBO 0,77 pkt. Różnica zmian między grupami nie była istotna statystycznie, p = 0,289. Podobnie w przypadku całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P, nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w średniej zmianie wyniku: p = 0,181, średnie zmiany względem wartości początkowej nie były istotne klinicznie, wyniosły -0,05 i 1,22 punktów odpowiednio w grupach NIR+AAP+ADT i AAP+ADT+PBO. W trakcie cykli 2-4 wyniki kwestionariuszy FACT-G i FACT-P nieznacznie spadły w grupie NIR+AAP+ADT i nieznacznie wzrosły w grupie AAP+ADT+PBO (w stosunku do wartości początkowej), w tym czasie różnice zmian między grupami były istotne statystycznie (p < 0,05), ale zmiana w żadnym z ramion nie była istotna klinicznie w porównaniu z wartością początkową. Autorzy badania tłumaczą, że początkowe obniżenie HRQoL mogło wynikać z częstego występowania zdarzeń niepożądanych (nadciśnienia tętniczego i niedokrwistości) w ciągu pierwszych 4 cykli, które można opanować poprzez modyfikację dawkowania i leczenie wspomagające.

W przypadku oceny podskali funkcjonowania fizycznego kwestionariusza FACT-P (PWB subcale) po początkowych różnicach między grupami obserwowano porównywalne zmiany w obu grupach. Jednak na końcu obserwacji raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami – w grupie NIR+AAP+ADT obserwowano istotnie większą redukcję wyniku względem grupy AAP+ADT+PBO (pogorszenie):  $p = 0,0467$ .

Natomiast w ocenie skali EQ-5D-5L VAS obserwowano niewielką poprawę wyniku w obu grupach, średnie zmiany wyniosły 1,82 i 2,59 punktów odpowiednio w grupach NIR+AAP+ADT i AAP+ADT+PBO. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami w wielkości średniej zmiany wyniku:  $p = 0,390$ .

W ocenie kwestionariusza FACT-P, pytanie 5 (G5) dotyczącego oceny zaniepokojenia zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, odsetek chorych wybierających odpowiedź „w ogóle” lub „trochę” wynosił w grupie NIR+AAP+ADT 76% do 85%, a w grupie PBO+NR 86% do 93%, i utrzymywał się na podobnym poziomie przez cały okres badania. Wynik taki oznacza brak istotnego obciążenia leczeniem. Wysoki odsetek pacjentów należących do tej grupy oznacza, że większość pacjentów dobrze toleruje leczenie i subiektywnie nie jest znacząco zaniepokojona lub obciążona niekorzystnymi efektami leczenia.

Czas do progresji w zakresie nasilenia najgorszego bólu (kwestionariusz BPI-SF) nie różnił się między ramionami: HR 0,95 = (95% CI: 0,72; 1,26);  $p = 0,71$ . Mediany nie zostały osiągnięte. Wynik w tabeli poniżej.

Tabela 35. Czas do progresji w zakresie nasilenia najgorszego bólu (kwestionariusz BPI-SF); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Rathkopf 2025).

| Kwestionariusz                                                  | NIR+AAP+ADT<br>Mediana [mies.] | AAP+ADT+PBO<br>Mediana [mies.] | HR (95% CI)                      |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| IA1, odcięcie danych: 07.01.2025 (Rathkopf 2025)                |                                |                                |                                  |
| BPI-SF: Czas do progresji w zakresie nasilenia najgorszego bólu | NO                             | NO                             | 0,95 (0,72; 1,26),<br>$p = 0,71$ |

Leczenie NIR+AAP+ADT umożliwiło utrzymanie wyjściowej jakości życia związanej ze zdrowiem, zapewniając jednocześnie korzyści istotną poprawę rPFS w porównaniu z AAP+ADT+PBO.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *AMPLITUDE* była prowadzona w populacji bezpieczeństwa (*Safety Population*), czyli u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykonana była w populacji HRR+. Populację bezpieczeństwa stanowiło 695

pacjentów: 347 w grupie NIR+AAP+ADT i 348 w grupie AAP+ADT+PBO. Autorzy nie zaprezentowali wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2.

Wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowano w momencie pierwotnej analizy rPFS.

w głównej części raportu przedstawiono wyniki pochodzące ze źródeł opublikowanych (Attard 2025)

W analizie bezpieczeństwa obliczano ryzyko względne (RR) wystąpienia danego zdarzenia i różnicę ryzyka (RD) pomiędzy grupami NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO. W przypadku istotnego statystycznie wyniku obliczano parametr NNH/NNT. Wyniki istotne statystycznie przedstawiano pogrubioną czcionką.

### 5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs)

W badaniu *AMPLITUDE* przedstawiono dane informacje o częstości raportowanych zdarzeń niepożądanych (AEs). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące AEs ogółem oraz poszczególnych kategorii: AEs o nasileniu 3-4 stopnia, ciężkich (*serious*) AEs (SAEs), a także AEs prowadzących do zakończenia leczenia, zgonu, redukcji dawki, czasowego wstrzymania leczenia.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| AEs                                                 | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                             | RD (95% CI)*                                                   |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| AEs ogółem                                          | 346 (99,7%)          | 341 (98,0%)          | <b>1,02 (1,001; 1,034)</b><br>p = 0,0336 | <b>0,02 (0,001; 0,033)</b><br>NNH = 59 (31; 694)<br>p = 0,0325 |
| AEs o nasileniu 3 lub 4 stopnia                     | 261 (75,2%)          | 205 (58,9%)          | <b>1,28 (1,15; 1,42)</b><br>p < 0,0001   | <b>0,16 (0,09; 0,23)</b><br>NNH = 7 (5; 11)<br>p < 0,0001      |
| Ciężkie AEs (SAEs)                                  | 136 (39,2%)          | 96 (27,6%)           | <b>1,42 (1,15; 1,76)</b><br>p = 0,0014   | <b>0,12 (0,05; 0,19)</b><br>NNH = 9 (6; 22)<br>p = 0,0011      |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia <sup>^</sup> | 51 (14,7%)           | 36 (10,3%)           | 1,42 (0,95; 2,12)<br>p = 0,0852          | 0,04 (-0,01; 0,09)<br>p = 0,0824                               |
| AEs prowadzące do zgonu                             | 14 (4,0%)            | 7 (2,0%)             | 2,01 (0,82; 4,91)<br>p = 0,1275          | 0,02 (-0,01; 0,05)<br>p = 0,1188                               |

| AEs                                             | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                                     | RD (95% CI)*                                                               |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| AEs prowadzące do redukcji dawki                | 76 (21,9%)           | 24 (6,9%)            | <b>3,18 (2,06; 4,90)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>0,15 (0,10; 0,20)</b><br><b>NNH = 7 (5; 11)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> |
| AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia | 232 (66,9%)          | 147 (42,2%)          | <b>1,58 (1,37; 1,83)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>0,25 (0,17; 0,32)</b><br><b>NNH = 5 (4; 6)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ AEs skutkujące odstawieniem niraparybu/placebo lub octanu abirateronu/placebo lub prednizonu.

Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, u 99,7% chorych w grupie NIR+AAP+ADT oraz 98,0% w grupie AAP+ADT+PBO. Prawdopodobieństwo wystąpienia AEs było istotnie statystycznie większe w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: RR = 1,02 (95% CI: 1,001; 1,034), NNH = 59 (95% CI: 31; 694), p = 0,0336.

Również AEs o nasileniu 3 lub 4 stopnia raportowano istotnie statystycznie częściej u chorych z grupy NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: 75,2% vs 58,9%, RR = 1,28 (95% CI: 1,15; 1,42), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001. Ciężkie AEs wystąpiły u około jednej trzeciej pacjentów, znamienne częściej w grupie NIR+AAP+ADT niż w AAP+ADT+PBO: 39,2% vs 27,6%, RR = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76), NNH = 9 (95% CI: 6; 22), p = 0,0014.

Terapia NIR+AAP+ADT skutkowała istotnym statystycznie zwiększeniem częstości wystąpienia AEs prowadzących do redukcji dawki oraz AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia, w porównaniu do terapii AAP+ADT+PBO: odpowiednio 21,9% vs 6,9%, RR = 3,18 (95% CI: 2,06; 4,90), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001 dla AEs prowadzących do redukcji dawki i 66,9% vs 42,2%, RR = 1,58 (95% CI: 1,37; 1,83), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001 AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości AEs skutkujących zakończeniem leczenia (częstość 14,7% vs 10,3%, odpowiednio w grupach NIR+AAP+ADT i AAP+ADT+PBO), ani AEs prowadzących do zgonu (odpowiednio 4,0% vs 2,0%).

### 5.5.2 Zdarzenia niepożądane (AEs) bez względu na nasilenie

Autorzy badania *AMPLITUDE* podali dane dla poszczególnych AEs, które wystąpiły u ≥15% pacjentów. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| AEs u ≥15% pacjentów               | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                           | RD (95% CI)*                                               |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Niedokrwistość <sup>^</sup>        | 179 (51,6%)          | 83 (23,9%)           | <b>2,16 (1,75; 2,68)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,28 (0,21; 0,35)</b><br>NNH = 4 (3; 5)<br>p < 0,0001   |
| Nadciśnienie tętnicze <sup>^</sup> | 152 (43,8%)          | 113 (32,5%)          | <b>1,35 (1,11; 1,64)</b><br>p = 0,0023 | <b>0,11 (0,04; 0,19)</b><br>NNH = 9 (6; 25)<br>p = 0,0020  |
| Zaparcia                           | 122 (35,2%)          | 57 (16,4%)           | <b>2,15 (1,63; 2,83)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,19 (0,12; 0,25)</b><br>NNH = 6 (4; 9)<br>p < 0,0001   |
| Nudności                           | 107 (30,8%)          | 50 (14,4%)           | <b>2,15 (1,59; 2,90)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,16 (0,10; 0,23)</b><br>NNH = 7 (5; 10)<br>p < 0,0001  |
| Zmęczenie                          | 91 (26,2%)           | 64 (18,4%)           | <b>1,43 (1,07; 1,89)</b><br>p = 0,0140 | <b>0,08 (0,02; 0,14)</b><br>NNH = 13 (8; 60)<br>p = 0,0127 |
| Hipokaliemia <sup>^</sup>          | 90 (25,9%)           | 70 (20,1%)           | 1,29 (0,98; 1,70)<br>p = 0,0697        | 0,06 (0,00; 0,12)<br>p = 0,0677                            |
| Neutropenia <sup>^</sup>           | 76 (21,9%)           | 28 (8,0%)            | <b>2,72 (1,81; 4,09)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,14 (0,09; 0,19)</b><br>NNH = 8 (6; 12)<br>p < 0,0001  |
| Artralgia                          | 73 (21,0%)           | 74 (21,3%)           | 0,99 (0,74; 1,32)<br>p = 0,9416        | 0,00 (-0,06; 0,06)<br>p = 0,9416                           |
| Ból pleców                         | 68 (19,6%)           | 77 (22,1%)           | 0,89 (0,66; 1,18)<br>p = 0,4123        | -0,03 (-0,09; 0,04)<br>p = 0,4116                          |
| Małopłytkowość <sup>^</sup>        | 66 (19,0%)           | 20 (5,7%)            | <b>3,31 (2,05; 5,34)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,13 (0,08; 0,18)</b><br>NNH = 8 (6; 12)<br>p < 0,0001  |
| COVID-19                           | 65 (18,7%)           | 71 (20,4%)           | 0,92 (0,68; 1,24)<br>p = 0,5791        | -0,02 (-0,08; 0,04)<br>p = 0,5788                          |
| Uderzenia gorąca                   | 63 (18,2%)           | 48 (13,8%)           | 1,32 (0,93; 1,86)<br>p = 0,1183        | 0,04 (-0,01; 0,10)<br>p = 0,1159                           |
| Leukopenia                         | 58 (16,7%)           | 18 (5,2%)            | <b>3,23 (1,95; 5,37)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,12 (0,07; 0,16)</b><br>NNH = 9 (7; 15)<br>p < 0,0001  |
| Wymioty                            | 56 (16,1%)           | 30 (8,6%)            | <b>1,87 (1,23; 2,84)</b><br>p = 0,0033 | <b>0,08 (0,03; 0,12)</b><br>NNH = 14 (9; 38)<br>p = 0,0025 |
| Obrzęk obwodowy <sup>^</sup>       | 55 (15,9%)           | 42 (12,1%)           | 1,31 (0,90; 1,91)<br>p = 0,1522        | 0,04 (-0,01; 0,09)<br>p = 0,1498                           |
| Zmniejszenie masy ciała            | 53 (15,3%)           | 18 (5,2%)            | <b>2,95 (1,77; 4,94)</b><br>p < 0,0001 | <b>0,10 (0,06; 0,15)</b><br>NNH = 10 (7; 18)<br>p < 0,0001 |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs u $\geq 15\%$ pacjentów        | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                                          |
|------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                    | N=347       | N=348       |                                 |                                                       |
| Wzrost aktywności ALT <sup>^</sup> | 22 (6,3%)   | 54 (15,5%)  | 0,41 (0,25; 0,66)<br>p = 0,0002 | -0,09 (-0,14;-0,05)<br>NNT = 11 (8; 22)<br>p < 0,0001 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zidentyfikowane jako wstępnie zdefiniowane zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi u ponad 30% chorych w obydwu grupach) były niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze. Ogółem, większość poszczególnych AEs raportowano częściej w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO. Istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia w grupie NIR+AAP+ADT względem AAP+ADT+PBO wykazano dla następujących AEs:

- Niedokrwistość: 51,6% vs 23,9%, RR = 2,16 (95% CI: 1,75; 2,68), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), p < 0,0001;
- Nadciśnienie tętnicze: 43,8% vs 32,5%, RR = 1,35 (95% CI: 1,11; 1,64), NNH = 4 (95% CI: 3; 5), p = 0,0023;
- Zaparcia: 35,2% vs 16,4%, RR = 2,15 (95% CI: 1,63; 2,83), NNH = 6 (95% CI: 4; 9), p < 0,0001;
- Nudności: 30,8% vs 14,4%, RR = 2,15 (95% CI: 1,59; 2,90), NNH = 7 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001;
- Zmęczenie: 26,2% vs 18,4%, RR = 1,43 (95% CI: 1,07; 1,89), NNH = 13 (95% CI: 8; 60), p = 0,0140;
- Neutropenia: 21,9% vs 8,0%, RR = 2,72 (95% CI: 1,81; 4,09), NNH = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001;
- Małopłytkowość: 19,0% vs 5,7%, RR = 3,31 (95% CI: 2,05; 5,34), NNH = 8 (95% CI: 6; 12), p < 0,0001;
- Leukopenia: 16,7% vs 5,2%, RR = 3,23 (95% CI: 1,95; 5,37), NNH = 9 (95% CI: 7; 15), p < 0,0001;
- Wymioty: 16,1% vs 8,6%, RR = 1,87 (95% CI: 1,23; 2,84), NNH = 14 (95% CI: 9; 38), p = 0,0033;
- Zmniejszenie masy ciała: 15,3% vs 5,2%, RR = 2,95 (95% CI: 1,77; 4,94), NNH = 10 (95% CI: 7; 18), p < 0,0001.

Spośród kilku AEs zgłaszanych rzadziej w grupie NIR+AAP+ADT niż w AAP+ADT+PBO, tylko dla jednego wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami:

- Wzrost aktywności ALT: 6,3% vs 15,5%, RR = 0,41 (95% CI: 0,25; 0,66), NNT = 11 (95% CI: 8; 22), p = 0,0002.

### 5.5.3 AEs o nasileniu $\geq 3$ stopnia

Dane na temat AEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| AEs o nasileniu $\geq 3$ stopnia   | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                                      | RD (95% CI)*                                                                 |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Niedokrwistość <sup>^</sup>        | 101 (29,1%)          | 16 (4,6%)            | <b>6,33 (3,82; 10,50)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>0,25 (0,19; 0,30)</b><br><b>NNH = 5 (4; 6)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>    |
| Nadciśnienie tętnicze <sup>^</sup> | 92 (26,5%)           | 64 (18,4%)           | <b>1,44 (1,09; 1,91)</b><br><b>p = 0,0111</b>     | <b>0,08 (0,02; 0,14)</b><br><b>NNH = 13 (7; 52)</b><br><b>p = 0,0099</b>     |
| Zaparcia                           | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018                   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778                                             |
| Nudności                           | 0                    | 0                    | 1,00 (0,02; 50,40)<br>p = 0,9989                  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 1,0000                                             |
| Zmęczenie                          | 7 (2,0%)             | 4 (1,1%)             | 1,76 (0,52; 5,94)<br>p = 0,3660                   | 0,01 (-0,01; 0,03)<br>p = 0,3593                                             |
| Hipokaliemia <sup>^</sup>          | 40 (11,5%)           | 38 (10,9%)           | 1,06 (0,69; 1,60)<br>p = 0,7997                   | 0,01 (-0,04; 0,05)<br>p = 0,7996                                             |
| Neutropenia <sup>^</sup>           | 33 (9,5%)            | 7 (2,0%)             | <b>4,73 (2,12; 10,54)</b><br><b>p = 0,0001</b>    | <b>0,07 (0,04; 0,11)</b><br><b>NNH = 14 (10; 25)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> |
| Artralgia                          | 2 (0,6%)             | 6 (1,7%)             | 0,33 (0,07; 1,64)<br>p = 0,1777                   | -0,01 (-0,03; 0,00)<br>p = 0,1552                                            |
| Ból pleców                         | 12 (3,5%)            | 5 (1,4%)             | 2,41 (0,86; 6,76)<br>p = 0,0955                   | 0,02 (0,00; 0,04)<br>p = 0,0841                                              |
| Małopłytkowość <sup>^</sup>        | 24 (6,9%)            | 1 (0,3%)             | <b>24,07 (3,27; 176,93)</b><br><b>p = 0,0018</b>  | <b>0,07 (0,04; 0,09)</b><br><b>NNH = 16 (11; 26)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> |
| COVID-19                           | 3 (0,9%)             | 4 (1,1%)             | 0,75 (0,17; 3,34)<br>p = 0,7078                   | 0,00 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,7068                                             |
| Uderzenia gorąca                   | 0                    | 0                    | 1,00 (0,02; 50,40)<br>p = 0,9989                  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 1,0000                                             |
| Leukopenia                         | 16 (4,6%)            | 1 (0,3%)             | <b>16,05 (2,14; 120,33)</b><br><b>p = 0,0069</b>  | <b>0,04 (0,02; 0,07)</b><br><b>NNH = 24 (16; 49)</b><br><b>p = 0,0002</b>    |
| Wymioty                            | 3 (0,9%)             | 0                    | 7,02 (0,36; 135,40)<br>p = 0,1968                 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1306                                              |
| Obrzęk obwodowy <sup>^</sup>       | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995                  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771                                             |
| Zmniejszenie masy ciała            | 4 (1,2%)             | 0                    | 9,03 (0,49; 167,01)<br>p = 0,1395                 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,0710                                              |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs o nasileniu $\geq 3$ stopnia   | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                                            |
|------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                    | N=347       | N=348       |                                 |                                                         |
| Wzrost aktywności ALT <sup>^</sup> | 6 (1,7%)    | 17 (4,9%)   | 0,35 (0,14; 0,89)<br>p = 0,0267 | -0,03 (-0,06;-0,01)<br>NNT = 32 (18; 197)<br>p = 0,0195 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> zidentyfikowane jako wstępnie zdefiniowane zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI).

Najczęstszymi AEs 3 lub 4 stopnia były niedokrwistość (29,1% vs 4,6%) i nadciśnienie tętnicze (26,5% vs 18,4%) odpowiednio w grupie NIR+AAP+ADT i AAP+ADT+PBO. W grupie NIR+AAP+ADT 87 pacjentów (25,1%) wymagało co najmniej jednej transfuzji krwi z powodu niedokrwistości (mediana wśród pacjentów wymagających transfuzji: 2, zakres: 1-5) w porównaniu z 13 pacjentami (3,7%) w grupie AAP+ADT+PBO (mediana wśród pacjentów wymagających transfuzji: 2, zakres: 1-3).

Spośród AEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia u chorych w grupie NIR+AAP+ADT istotnie częściej niż w grupie AAP+ADT+PBO raportowano:

- Niedokrwistość: 29,1% vs 4,6%, RR = 6,33 (95% CI: 3,82; 10,50), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), p < 0,0001;
- Nadciśnienie tętnicze: 26,5% vs 18,4%, RR = 1,44 (95% CI: 1,09; 1,91), NNH = 13 (95% CI: 7; 52), p = 0,0111;
- Neutropenia: 9,5% vs 2,0%, RR = 4,73 (95% CI: 2,12; 10,54), NNH = 14 (95% CI: 10; 25), p = 0,0001;
- Małopłytkowość: 6,9% vs 0,3%, RR = 24,07 (95% CI: 3,27; 176,93), NNH = 16 (95% CI: 11; 26), p = 0,0018;
- Leukopenia: 4,6% vs 0,3%, RR = 16,05 (95% CI: 2,14; 120,33), NNH = 24 (95% CI: 16; 49), p = 0,0069.

Jedynie wzrost aktywności ALT o nasileniu  $\geq 3$  stopnia raportowano istotnie rzadziej u chorych z grupy NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: 1,7% vs 4,9%, RR = 0,35 (95% CI: 0,14; 0,89), NNT = 32 (95% CI: 18; 197), p = 0,0267.

#### 5.5.4 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Za zdarzenia prowadzące do zakończenia leczenia uznawano takie AEs, w wyniku wystąpienia których konieczne było odstawienie niraparybu/placebo lub octanu abirateronu lub prednizonu. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| AEs prowadzące do zakończenia leczenia  | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*                      |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia  | 51 (14,7%)           | 36 (10,3%)           | 1,42 (0,95; 2,12)<br>p = 0,0852   | 0,04 (-0,01; 0,09)<br>p = 0,0824  |
| Niedokrwistość                          | 8 (2,3%)             | 2 (0,6%)             | 4,01 (0,86; 18,76)<br>p = 0,0775  | 0,02 (0,00; 0,03)<br>p = 0,0550   |
| Nagła śmierć                            | 4 (1,2%)             | 3 (0,9%)             | 1,34 (0,30; 5,93)<br>p = 0,7022   | 0,00 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,7012  |
| Zapalenie płuc wywołane COVID-19        | 3 (0,9%)             | 1 (0,3%)             | 3,01 (0,31; 28,78)<br>p = 0,3391  | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,3145  |
| Zmniejszenie apetytu                    | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Odwodnienie                             | 2 (0,6%)             | 1 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613  |
| Zawroty głowy                           | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Zaburzenia odczuwania smaku (dysgeusia) | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia      | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Oslabienie mięśni                       | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Nudności                                | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Neutropenia                             | 2 (0,6%)             | 1 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613  |
| Małopłytkowość                          | 2 (0,6%)             | 1 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613  |
| Wzrost aktywności ALT                   | 2 (0,6%)             | 0 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Wzrost aktywności AST                   | 1 (0,3%)             | 5 (1,4%)             | 0,20 (0,02; 1,71)<br>p = 0,1415   | -0,01 (-0,03; 0,00)<br>p = 0,1007 |
| Ból pleców                              | 1 (0,3%)             | 4 (1,1%)             | 0,25 (0,03; 2,23)<br>p = 0,2149   | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1782 |
| Chłoniak z komórek B                    | 1 (0,3%)             | 2 (0,6%)             | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643  |
| Ból kości                               | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zatrzymanie akcji serca                 | 1 (0,3%)             | 2 (0,6%)             | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643  |
| Niewydolność serca                      | 1 (0,3%)             | 1 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs prowadzące do zakończenia leczenia                      | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                     |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                                             |                      |                      |                                  |                                  |
| Wstrząs kardiogeny                                          | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zatrzymanie akcji serca i oddychania                        | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka                 | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie pęcherza moczowego                                | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Biegunka                                                    | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Upadek                                                      | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zmęczenie                                                   | 1 (0,3%)             | 1 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984 |
| Złamanie kości udowej                                       | 1 (0,3%)             | 1 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984 |
| Rak przewodu pokarmowego                                    | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Niedokrwistość hemolityczna                                 | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Nadciśnienie tętnicze                                       | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Encefalopatia hipoglikemiczna                               | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Udar niedokrwienny                                          | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Letarg                                                      | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Upośledzenie pamięci                                        | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Przerzutowy rak żołądka                                     | 1 (0,3%)             | 2 (0,6%)             | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643 |
| Zespół mielodysplastyczny                                   | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Złamanie patologiczne                                       | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie płuc                                              | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zaburzenia psychiatryczne                                   | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                      |
|----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                                        |                      |                      |                                  |                                   |
| Ból w okolicy krzyżowej                | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Posocznica                             | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hiperpigmentacja skóry                 | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Krwiek podtwardówkowy                  | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Próba samobójcza                       | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Oparzenie termiczne                    | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Wymioty                                | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hipokaliemia                           | 1 (0,3%)             | 0 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Ucisk rdzenia kręgowego                | 0 (0,0%)             | 3 (0,9%)             | 0,14 (0,01; 2,76)<br>p = 0,1982  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1309 |
| Przewlekła choroba nerek               | 0 (0,0%)             | 3 (0,9%)             | 0,14 (0,01; 2,76)<br>p = 0,1982  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1309 |
| Zawał mięśnia sercowego                | 0 (0,0%)             | 2 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Ból miednicy                           | 0 (0,0%)             | 2 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Ostry zawał mięśnia sercowego          | 0 (0,0%)             | 2 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Rozdęcie brzucha                       | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Ból brzucha                            | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Zastoinowa niewydolność serca          | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Niedokrwienie mózgu                    | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Zakrzepica zatok żylnych mózgu         | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Rak żołądka                            | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Krwotok żołądkowo-jelitowy             | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Uraz głowy                             | 0 (0,0%)             | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs prowadzące do zakończenia leczenia | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                     |
|----------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                        | N=347       | N=348       |                                 |                                  |
| Uderzenia gorąca                       | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Martwicze zapalenie powięzi            | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Ból krocza                             | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Posocznica płucna                      | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Drżenie                                | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Zakażenie dróg moczowych               | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Utrata masy ciała                      | 0 (0,0%)    | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem AEs doprowadziły do zakończenia leczenia u 14,7% chorych z grupy NIR+AAP+ADT (w tym jeden przypadek zespołu mielodysplastycznego u pacjenta z mutacją linii zarodkowej CHEK2) i 10,3% pacjentów z grupy AAP+ADT+PBO. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia.

Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia w grupie NIR+AAP+ADT była niedokrwistość (2,3% vs 0,6%). Jednak dla żadnego z poszczególnych AEs prowadzących do zakończenia leczenia nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w między grupami.

### 5.5.5 AEs prowadzące do zgonu

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące AEs skutkujących zgonem.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| AEs prowadzące do zgonu  | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                     |
|--------------------------|-------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                          | N=347       | N=348       |                                  |                                  |
| AEs prowadzące do zgonu^ | 14 (4,0%)   | 7 (2,0%)    | 2,01 (0,82; 4,91)<br>p = 0,1275  | 0,02 (-0,01; 0,05)<br>p = 0,1188 |
| Nagła śmierć             | 3 (0,9%)    | 1 (0,3%)    | 3,01 (0,31; 28,78)<br>p = 0,3391 | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,3145 |
| Zatrzymanie akcji serca  | 2 (0,6%)    | 2 (0,6%)    | 1,00 (0,14; 7,08)<br>p = 0,9977  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9977 |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs prowadzące do zgonu                                     | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*                     |
|-------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                                                             | N=347       | N=348       |                                   |                                  |
| Zapalenie płuc wywołane COVID-19                            | 2 (0,6%)    | 0           | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Wstrząs kardiogeny                                          | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zatrzymanie krążenia i oddychania                           | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zespół niewydolności wielonarządowej                        | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie płuc                                              | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Sepsa                                                       | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Krwik podtwardówkowy                                        | 1 (0,3%)    | 0           | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Ostry zawał mięśnia sercowego                               | 0           | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Niedokrwienie mózgu                                         | 0           | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Uraz głowy                                                  | 0           | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Sepsa płucna                                                | 0           | 1 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w ciągu 30 dni od ostatniej dawki leku.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 14 pacjentów (4,0%) w grupie NIR+AAP+ADT oraz u siedmiu pacjentów (2,0%) w grupie AAP+ADT+PBO. W grupie NIR+AAP+ADT przyczyną zgonu były cztery przypadki zakażenia dróg oddechowych (w tym dwa przypisywane COVID-19), cztery przypisywane przyczynom kardiologicznym i trzy sklasyfikowane jako nagły zgon. Pozostałe trzy zgony to po jednym przypadku z powodu sepsy, krwika podtwardówkowego i zespołu dysfunkcji wielonarządowej. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku wystąpienia AEs prowadzących do zgonu, ogółem, ani poszczególnych.

### 5.5.6 AEs prowadzące do redukcji dawki

W badaniu *AMPLITUDE* raportowano również AEs skutkujące redukcją dawki stosowanych leków. Dane na ten temat przedstawiono w poniższej tabeli.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| AEs prowadzące do redukcji dawki | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                                     | RD (95% CI)*                                                                 |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| AEs prowadzące do redukcji dawki | 76 (21,9%)           | 24 (6,9%)            | <b>3,18 (2,06; 4,90)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b> | <b>0,15 (0,10; 0,20)</b><br><b>NNH = 7 (5; 11)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>   |
| Niedokrwistość                   | 47 (13,5%)           | 1 (0,3%)             | <b>47,14 (6,54; 339,73)</b><br><b>p = 0,0001</b> | <b>0,13 (0,10; 0,17)</b><br><b>NNH = 8 (6; 11)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>   |
| Neutropenia                      | 4 (1,2%)             | 1 (0,3%)             | 4,01 (0,45; 35,71)<br>p = 0,2130                 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1769                                              |
| Zawroty głowy                    | 3 (0,9%)             | 0                    | 7,02 (0,36; 135,40)<br>p = 0,1968                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1306                                              |
| Nadciśnienie                     | 3 (0,9%)             | 3 (0,9%)             | 1,00 (0,20; 4,93)<br>p = 0,9972                  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9972                                             |
| Leukopenia                       | 3 (0,9%)             | 0                    | 7,02 (0,36; 135,40)<br>p = 0,1968                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1306                                              |
| Małopłytkowość                   | 3 (0,9%)             | 0                    | 7,02 (0,36; 135,40)<br>p = 0,1968                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1306                                              |
| Oslabienie                       | 2 (0,6%)             | 1 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691                 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613                                             |
| Niewydolność serca               | 2 (0,6%)             | 0                    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452                                              |
| Duszność                         | 2 (0,6%)             | 0                    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452                                              |
| Zmęczenie                        | 2 (0,6%)             | 1 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691                 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613                                             |
| Hipokaliemia                     | 2 (0,6%)             | 2 (0,6%)             | 1,00 (0,14; 7,08)<br>p = 0,9977                  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9977                                             |
| Mdłości                          | 2 (0,6%)             | 0                    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452                                              |
| Obrzęk obwodowy                  | 2 (0,6%)             | 0                    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974                | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452                                              |
| Zahamowanie czynności nadnerczy  | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995                 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771                                             |
| Zwiększona aktywność ALT         | 1 (0,3%)             | 8 (2,3%)             | <b>0,13 (0,02; 1,00)</b><br><b>p = 0,0497</b>    | <b>-0,02 (-0,04; 0,00)</b><br><b>NNT = 50 (28; 296)</b><br><b>p = 0,0185</b> |
| Dyskomfort w klatce piersiowej   | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995                 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771                                             |
| Zaparcia                         | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995                 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771                                             |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs prowadzące do redukcji dawki | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                      |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                                  |                      |                      |                                  |                                   |
| Stłuczenia                       | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Depresja                         | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zaburzenia smaku                 | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Dyspepsja                        | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Dysfagia                         | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zwiększona aktywność GGT         | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Choroba refluksowa przełyku      | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hiperglikemia                    | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Bezsennność                      | 1 (0,3%)             | 1 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Letarg                           | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Limfopenia                       | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Mania                            | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Niewydolność nerek               | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zmniejszenie masy ciała          | 1 (0,3%)             | 0                    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zwiększona aktywność AspAT       | 0                    | 3 (0,9%)             | 0,14 (0,01; 2,76)<br>p = 0,1982  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1309 |
| Ból brzucha                      | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Przewlekła choroba nerek         | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Biegunka                         | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Złe samopoczucie                 | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Kołatanie serca                  | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Zatrzymanie moczu                | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| AEs prowadzące do redukcji dawki | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                     |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Zwiększenie masy ciała           | 0                    | 1 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |

AEs prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie NIR+AAP+ADT niż AAP+ADT+PBO: 21,9% vs 6,9%, RR = 3,18 (95% CI: 2,06; 4,90), NNH = 7 (95% CI: 5; 11),  $p < 0,0001$ . Najczęstszą przyczyną redukcji była niedokrwistość, która stwierdzona była u istotnie większego odsetka chorych z grupy NIR+AAP+ADT, w porównaniu do AAP+ADT+PBO: 13,5% vs 0,3%, RR = 47,14 (95% CI: 6,54; 339,73), NNH = 8 (95% CI: 6; 11),  $p = 0,0001$ .

W grupie AAP+ADT+PBO najczęstszym AEs skutkującym koniecznością redukcji dawki była zwiększona aktywność ALT – 2,3% w porównaniu do 0,3% w grupie NIR+AAP+ADT. Ryzyko wystąpienia tego AEs skutkującego koniecznością redukcji dawki było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do grupy AAP+ADT+PBO: RR = 0,13 (95% CI: 0,02; 1,00), NNT = 50 (95% CI: 28; 296),  $p = 0,0497$ .

Dla pozostałych AEs prowadzących do redukcji dawki nie stwierdzono znamienych różnic między grupami.

### 5.5.7 AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia

Wśród pacjentów biorących udział w badaniu *AMPLITUDE* stwierdzano również AEs, które wymagały czasowego wstrzymania leczenia. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie *AMPLITUDE* (Attard 2025).

| Badanie                                         | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PBO<br>N=348 | RR (95% CI)*                        | RD (95% CI)*                                          |
|-------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia | 232 (66,9%)          | 147 (42,2%)          | 1,58 (1,37; 1,83)<br>$p < 0,0001$   | 0,25 (0,17; 0,32)<br>NNH = 5 (4; 6)<br>$p < 0,0001$   |
| Niedokrwistość                                  | 95 (27,4%)           | 8 (2,3%)             | 11,91 (5,88; 24,13)<br>$p < 0,0001$ | 0,25 (0,20; 0,30)<br>NNH = 4 (4; 5)<br>$p < 0,0001$   |
| Neutropenia                                     | 36 (10,4%)           | 7 (2,0%)             | 5,16 (2,33; 11,43)<br>$p < 0,0001$  | 0,08 (0,05; 0,12)<br>NNH = 12 (9; 21)<br>$p < 0,0001$ |

| Badanie                                 | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                                     | RD (95% CI)*                                                                  |
|-----------------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Nadciśnienie                            | 30 (8,6%)            | 18 (5,2%)                | 1,67 (0,95; 2,94)<br>p = 0,0748                  | 0,03 (0,00; 0,07)<br>p = 0,0704                                               |
| COVID-19                                | 29 (8,4%)            | 34 (9,8%)                | 0,86 (0,53; 1,37)<br>p = 0,5171                  | -0,01 (-0,06; 0,03)<br>p = 0,5164                                             |
| Małopłytkowość                          | 29 (8,4%)            | 1 (0,3%)                 | <b>29,08 (3,98; 212,32)</b><br><b>p = 0,0009</b> | <b>0,08 (0,05; 0,11)</b><br><b>NNH = 13 (10; 20)</b><br><b>p &lt; 0,0001</b>  |
| Hipokaliemia                            | 28 (8,1%)            | 26 (7,5%)                | 1,08 (0,65; 1,80)<br>p = 0,7685                  | 0,01 (-0,03; 0,05)<br>p = 0,7684                                              |
| Leukopenia                              | 14 (4,0%)            | 0 (0,0%)                 | <b>29,08 (1,74; 485,63)</b><br><b>p = 0,0190</b> | <b>0,04 (0,02; 0,06)</b><br><b>NNH = 25 (17; 53)</b><br><b>p = 0,0002</b>     |
| Wymioty                                 | 13 (3,7%)            | 6 (1,7%)                 | 2,17 (0,84; 5,65)<br>p = 0,1115                  | 0,02 (0,00; 0,04)<br>p = 0,1016                                               |
| Mdłości                                 | 11 (3,2%)            | 3 (0,9%)                 | <b>3,68 (1,03; 13,07)</b><br><b>p = 0,0441</b>   | <b>0,02 (0,00; 0,04)</b><br><b>NNH = 44 (23; 446)</b><br><b>p = 0,0299</b>    |
| Zakażenie dróg moczowych                | 11 (3,2%)            | 5 (1,4%)                 | 2,21 (0,77; 6,28)<br>p = 0,1384                  | 0,02 (0,00; 0,04)<br>p = 0,1272                                               |
| Oslabienie                              | 9 (2,6%)             | 2 (0,6%)                 | 4,51 (0,98; 20,74)<br>p = 0,0528                 | <b>0,02 (0,00; 0,04)</b><br><b>NNH = 50 (26; 597)</b><br><b>p = 0,0326</b>    |
| Zmęczenie                               | 9 (2,6%)             | 2 (0,6%)                 | 4,51 (0,98; 20,74)<br>p = 0,0528                 | <b>0,02 (0,00; 0,04)</b><br><b>NNH = 50 (26; 597)</b><br><b>p = 0,0326</b>    |
| Zapalenie płuc                          | 9 (2,6%)             | 7 (2,0%)                 | 1,29 (0,49; 3,42)<br>p = 0,6099                  | 0,01 (-0,02; 0,03)<br>p = 0,6089                                              |
| Pozytywny wynik testu na SARS-CoV-2     | 9 (2,6%)             | 5 (1,4%)                 | 1,81 (0,61; 5,33)<br>p = 0,2851                  | 0,01 (-0,01; 0,03)<br>p = 0,2775                                              |
| Podwyższona aktywność ALT               | 6 (1,7%)             | 19 (5,5%)                | <b>0,32 (0,13; 0,78)</b><br><b>p = 0,0128</b>    | <b>-0,04 (-0,06; -0,01)</b><br><b>NNT = 27 (16; 103)</b><br><b>p = 0,0079</b> |
| Biegunka                                | 6 (1,7%)             | 5 (1,4%)                 | 1,20 (0,37; 3,91)<br>p = 0,7579                  | 0,00 (-0,02; 0,02)<br>p = 0,7575                                              |
| Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi | 5 (1,4%)             | 0 (0,0%)                 | 11,03 (0,61; 198,74)<br>p = 0,1036               | <b>0,01 (0,00; 0,03)</b><br><b>NNH = 70 (36; 1393)</b><br><b>p = 0,0391</b>   |
| Niewydolność serca                      | 5 (1,4%)             | 2 (0,6%)                 | 2,51 (0,49; 12,84)<br>p = 0,2700                 | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,2527                                              |
| Duszność                                | 5 (1,4%)             | 1 (0,3%)                 | 5,01 (0,59; 42,70)<br>p = 0,1401                 | 0,01 (0,00; 0,03)<br>p = 0,0999                                               |
| Limfopenia                              | 5 (1,4%)             | 2 (0,6%)                 | 2,51 (0,49; 12,84)<br>p = 0,2700                 | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,2527                                              |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Badanie                            | NIR+AAP+ADT  | AAP+ADT+PB<br>O | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*                     |
|------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                                    | N=347        | N=348           |                                   |                                  |
| Podwyższona aktywność AST          | 4 (1,2%)     | 1 (0,3%)        | 4,01 (0,45; 35,71)<br>p = 0,2130  | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1769  |
| Zawroty głowy                      | 4 (1,2%)     | 4 (1,1%)        | 1,00 (0,25; 3,98)<br>p = 0,9967   | 0,00 (-0,02; 0,02)<br>p = 0,9967 |
| Posocznica                         | 4/347 (1,2%) | 4/348 (1,1%)    | 1,00 (0,25; 3,98)<br>p = 0,9967   | 0,00 (-0,02; 0,02)<br>p = 0,9967 |
| Tachykardia zatokowa               | 4/347 (1,2%) | 0/348 (0,0%)    | 9,03 (0,49; 167,01)<br>p = 0,1395 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,0710  |
| Ból brzucha                        | 3/347 (0,9%) | 1/348 (0,3%)    | 3,01 (0,31; 28,78)<br>p = 0,3391  | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,3145 |
| Ostre uszkodzenie nerek            | 3/347 (0,9%) | 2/348 (0,6%)    | 1,50 (0,25; 8,95)<br>p = 0,6535   | 0,00 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,6513 |
| Zastoinowa niewydolność serca      | 3/347 (0,9%) | 1/348 (0,3%)    | 3,01 (0,31; 28,78)<br>p = 0,3391  | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,3145 |
| Zaparcia                           | 3/347 (0,9%) | 0/348 (0,0%)    | 7,02 (0,36; 135,40)<br>p = 0,1968 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1306  |
| Obrzęk obwodowy                    | 3/347 (0,9%) | 2/348 (0,6%)    | 1,50 (0,25; 8,95)<br>p = 0,6535   | 0,00 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,6513 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3/347 (0,9%) | 1/348 (0,3%)    | 3,01 (0,31; 28,78)<br>p = 0,3391  | 0,01 (-0,01; 0,02)<br>p = 0,3145 |
| Spadek masy ciała                  | 3/347 (0,9%) | 0/348 (0,0%)    | 7,02 (0,36; 135,40)<br>p = 0,1968 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,1306  |
| Ból w górnej części brzucha        | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Ostra niewydolność serca           | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Zapalenie wyrostka robaczkowego    | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Migotanie przedsionków             | 2/347 (0,6%) | 2/348 (0,6%)    | 1,00 (0,14; 7,08)<br>p = 0,9977   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9977 |
| Zapalenie oskrzeli                 | 2/347 (0,6%) | 1/348 (0,3%)    | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613 |
| Zmniejszone Apetyt                 | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Odwodnienie                        | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Zaburzenia smaku                   | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |
| Upadek                             | 2/347 (0,6%) | 0/348 (0,0%)    | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452  |

| Badanie                                     | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                      | RD (95% CI)*                      |
|---------------------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Ból głowy                                   | 2/347 (0,6%)         | 1/348 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613  |
| Grypa                                       | 2/347 (0,6%)         | 1/348 (0,3%)             | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613  |
| Ból mięśniowo-szkieletowy                   | 2/347 (0,6%)         | 0/348 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Wysięk opłucnowy                            | 2/347 (0,6%)         | 0/348 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Gorączka                                    | 2/347 (0,6%)         | 5/348 (1,4%)             | 0,40 (0,08; 2,05)<br>p = 0,2730   | -0,01 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,2553 |
| Zapalenie jamy ustnej                       | 2/347 (0,6%)         | 0/348 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Zatrzymanie moczu                           | 2/347 (0,6%)         | 0/348 (0,0%)             | 5,01 (0,24; 104,07)<br>p = 0,2974 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p = 0,2452   |
| Urosepsa                                    | 2/347 (0,6%)         | 3/348 (0,9%)             | 0,67 (0,11; 3,98)<br>p = 0,6581   | 0,00 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,6557  |
| Dyskomfort w jamie brzusznej                | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Ostry zespół wieńcowy                       | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zakażenie paciorkowcami alfa-hemolizującymi | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zapalenie odbytu                            | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Dławica piersiowa                           | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Niestabilna dławica piersiowa               | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Afazja                                      | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Ból stawów                                  | 1/347 (0,3%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643  |
| Ból pleców                                  | 1/347 (0,3%)         | 3/348 (0,9%)             | 0,33 (0,03; 3,20)<br>p = 0,3416   | -0,01 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,3166 |
| Niedrożność dróg żółciowych                 | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Uraz pęcherza moczowego                     | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zwiększone stężenie hormonów tarczycy       | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |

| Badanie                                  | NIR+AAP+ADT  | AAP+ADT+PB<br>O | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                     |
|------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                                          | N=347        | N=348           |                                  |                                  |
| Miażdżyca tętnicy szyjnej                | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Niedrożność tętnicy mózgowej             | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie tkanki łącznej                 | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Dreszcze                                 | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Kamica żółciowa                          | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Przewlekła choroba nerek                 | 1/347 (0,3%) | 2/348 (0,6%)    | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643 |
| Przewlekła obturacyjna choroba płuc      | 1/347 (0,3%) | 1/348 (0,3%)    | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984 |
| Zapaść krążeniowa                        | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zakażenie <i>Clostridium difficile</i>   | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Choroba wieńcowa                         | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Kaszel                                   | 1/347 (0,3%) | 1/348 (0,3%)    | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984 |
| Zapalenie płuc COVID-19                  | 1/347 (0,3%) | 2/348 (0,6%)    | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643 |
| Zakrzepica żył głębokich                 | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Majaczenie                               | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Depresja                                 | 1/347 (0,3%) | 2/348 (0,6%)    | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643 |
| Rozsiane Wykrzepianie wewnątrznaczyniowe | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Dyzartria                                | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Dyspepsja                                | 2/347 (0,6%) | 1/348 (0,3%)    | 2,01 (0,18; 22,02)<br>p = 0,5691 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5613 |
| Dysfagia                                 | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Obrzęk                                   | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |

| Badanie                                  | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                     |
|------------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Żyłaki przełyku                          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Inwersja załamka T w elektrokardiogramie | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Rozedma płuc                             | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie jelit                          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Złamanie szyjki kości udowej             | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Złamanie kości udowej                    | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zaburzenia chodu                         | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Gruzołakorak żołądka                     | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zwężenie żołądka                         | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Wrzód żołądka                            | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie żołądka i jelit                | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984 |
| Norowirusowe zapalenie żołądka i jelit   | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Salmonella żołądkowo-jelitowa            | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Krwawienie z przewodu pokarmowego        | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Ból żołądka i jelit                      | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Ból dziąseł                              | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Dna moczanowa                            | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Złamanie ręki                            | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Złamanie biodra                          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zakażenie Helicobacter                   | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |

| Badanie                         | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                      |
|---------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Krwimocz                        | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Niedokrwistość hemolityczna     | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Udar krwotoczny                 | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| HIV Infekcja                    | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hiperkalcemia                   | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hiperkaliemia                   | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hiperlipidemia                  | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hipernatremia                   | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Hipoglikemia                    | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Hipofosfatemia                  | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Niedociśnienie                  | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Niedotlenienie                  | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Upośledzone opróżnianie żołądka | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Choroby grypopodobne            | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Przepuklina pachwinowa          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Podwyższony wskaźnik INR        | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Udar niedokrwienny              | 1/347 (0,3%)         | 3/348 (0,9%)             | 0,33 (0,03; 3,20)<br>p = 0,3416  | -0,01 (-0,02; 0,01)<br>p = 0,3166 |
| Ketoacidoza                     | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Letarg                          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Naciągnięcie więzadeł           | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |

| Badanie                                                | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                     |
|--------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Objawy dolnych dróg moczowych                          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Niedożywienie                                          | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Mania                                                  | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Upośledzenie pamięci                                   | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Oponiak                                                | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Owrzodzenie jamy ustnej                                | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Oslabienie mięśni                                      | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zawał mięśnia sercowego                                | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Kamica nerkowa                                         | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zaburzenia układu nerwowego                            | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Ból w klatce piersiowej pochodzenia innego niż sercowy | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Ból jamy ustnej i gardła                               | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Niedociśnienie ortostatyczne                           | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Kołatanie serca                                        | 1/347 (0,3%)         | 1/348 (0,3%)             | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984 |
| Gruczolakotorbielak brodawkowy                         | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Złamanie patologiczne                                  | 1/347 (0,3%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,50 (0,05; 5,50)<br>p = 0,5723  | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,5643 |
| Wysięk osierdziowy                                     | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Zapalenie płuc grypowe                                 | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Pneumocystis jirovecii Zapalenie płuc                  | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |
| Polimialgia reumatyczna                                | 1/347 (0,3%)         | 0/348 (0,0%)             | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771 |

| Badanie                                                 | NIR+AAP+ADT  | AAP+ADT+PB<br>O | RR (95% CI)*                     | RD (95% CI)*                      |
|---------------------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                                                         | N=347        | N=348           |                                  |                                   |
| Stan przedomdleniowy                                    | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Obrzęk płuc                                             | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Odmiedniczkowe zapalenie nerek                          | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Wysypka                                                 | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Rak nerkowokomórkowy                                    | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Niewydolność nerek                                      | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Niewydolność oddechowa                                  | 1/347 (0,3%) | 1/348 (0,3%)    | 1,00 (0,06; 15,97)<br>p = 0,9984 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,9984  |
| Uszkodzenie skóry                                       | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Krwiak podtwardówkowy                                   | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Krwotok podtwardówkowy                                  | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Rak przejściowokomórkowy                                | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Krwiak pourazowy                                        | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zwężenie cewki moczowej                                 | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Tachykardia komorowa                                    | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zawroty głowy                                           | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zakażenie wirusowe                                      | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Niewyraźne widzenie                                     | 1/347 (0,3%) | 0/348 (0,0%)    | 3,01 (0,12; 73,60)<br>p = 0,4995 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4771  |
| Zwiększona aktywność fosfatazy alka-<br>licznej we krwi | 0/347 (0,0%) | 3/348 (0,9%)    | 0,14 (0,01; 2,76)<br>p = 0,1982  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1309 |
| Hiperglikemia                                           | 0/347 (0,0%) | 3/348 (0,9%)    | 0,14 (0,01; 2,76)<br>p = 0,1982  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1309 |
| Niedrożność jelit                                       | 0/347 (0,0%) | 3/348 (0,9%)    | 0,14 (0,01; 2,76)<br>p = 0,1982  | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,1309 |

| Badanie                                         | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                      |
|-------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ostry zawał mięśnia sercowego                   | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Hiperbilirubinemia                              | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Bezsenność                                      | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Zapalenie nosogardła                            | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Ból kończyn                                     | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Drżenie                                         | 0/347 (0,0%)         | 2/348 (0,6%)             | 0,20 (0,01; 4,16)<br>p = 0,2991 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p = 0,2456 |
| Pobudzenie                                      | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Lęk                                             | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Ślepotą                                         | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Alergiczne zapalenie spojówek                   | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Zwężenie tętnicy wieńcowej                      | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Odleżyny Wrzód                                  | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Zapalenie skóry                                 | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Dezorientacja                                   | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Dysphemia                                       | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Encefalopatia                                   | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Obrzęk twarzy                                   | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Zatrucie pokarmowe                              | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |
| Krwotok żołądkowy                               | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778  |

| Badanie                                       | NIR+AAP+ADT  | AAP+ADT+PB<br>O | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                     |
|-----------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                               | N=347        | N=348           |                                 |                                  |
| Zakażenie przewodu pokarmowego                | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego   | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Halucynacje wzrokowe                          | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Uraz głowy                                    | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Ból przepuklinowy                             | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Uderzenia gorąca                              | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Hipertriglicerydemia                          | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Niedrożność jelit                             | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Obrzęk stawów                                 | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Podrażnienie krtani                           | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Zmiany nastroju                               | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Zapalenie mięśnia sercowego                   | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Parkinsonizm                                  | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Zapalenie przyzębia                           | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Obrzęk obwodowy                               | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Złamanie okołoprotezowe                       | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Zapalenie płuc, mykoplazmatyczne              | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Ból odbytu                                    | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Posocznica płucna                             | 0/347 (0,0%) | 1/348 (0,3%)    | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Badanie                      | NIR+AAP+ADT<br>N=347 | AAP+ADT+PB<br>O<br>N=348 | RR (95% CI)*                    | RD (95% CI)*                     |
|------------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Zakażenie dróg oddechowych   | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Rwa kulszowa                 | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Niedrożność jelita cienkiego | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Myśli samobójcze             | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Obrzęk twarzy                | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Przyspieszony oddech         | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |
| Złamanie kości piszczelowej  | 0/347 (0,0%)         | 1/348 (0,3%)             | 0,33 (0,01; 8,18)<br>p = 0,5018 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p = 0,4778 |

AEs doprowadziły do czasowego przerwania leczenia u istotnie większego odsetka chorych w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: 66,9% vs 42,2%, RR = 1,58 (95% CI: 1,37; 1,83), NNH = 5 (95% CI: 4; 6),  $p < 0,0001$ . Częściej w grupie NIR+AAP+ADT, w porównaniu do AAP+ADT+PBO, AEs skutkowały konieczności czasowego przerwania leczenia – istotnie statystycznie różnice wykazano dla następujących zdarzeń:

- Niedokrwistość: 27,4% vs 2,3%, RR = 11,91 (5,88; 24,13), NNH = 5 (4; 6),  $p < 0,0001$ ;
- Neutropenia: 10,4% vs 2,0%, RR = 5,16 (2,33; 11,43), NNH = 12 (9; 21),  $p < 0,0001$ ;
- Małopłytkowość: 8,4% vs 0,3%, RR = 29,08 (3,98; 212,32), NNH = 13 (10; 20),  $p = 0,0009$ ;
- Leukopenia: 4,0% vs 0,0%, RR = 29,08 (1,74; 485,63), NNH = 25 (17; 53),  $p = 0,0190$ ;
- Mdłości: 3,2% vs 0,9%, RR = 3,68 (1,03; 13,07), NNH = 44 (23; 446),  $p = 0,0441$ .

Z kolei w grupie AAP+ADT+PBO najczęstszym AEs skutkującym czasowym przerwaniem leczenia była zwiększona aktywność ALT – 5,5% w porównaniu do 1,7% w grupie NIR+AAP+ADT. Ryzyko wystąpienia tego AEs skutkującego koniecznością redukcji dawki było istotnie statystycznie mniejsze w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do grupy AAP+ADT+PBO: RR = 0,32 (95% CI: 0,13; 0,78), NNT = 27 (95% CI: 16; 103),  $p = 0,0128$ .

## 6 NIR+AAP+ADT vs zdefiniowane komparatory – metaanaliza sieciowej (NMA) w populacji ogólnej (ITT)

### 6.1 Podsumowanie oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.2

[REDACTED]





#### Wykres 4.

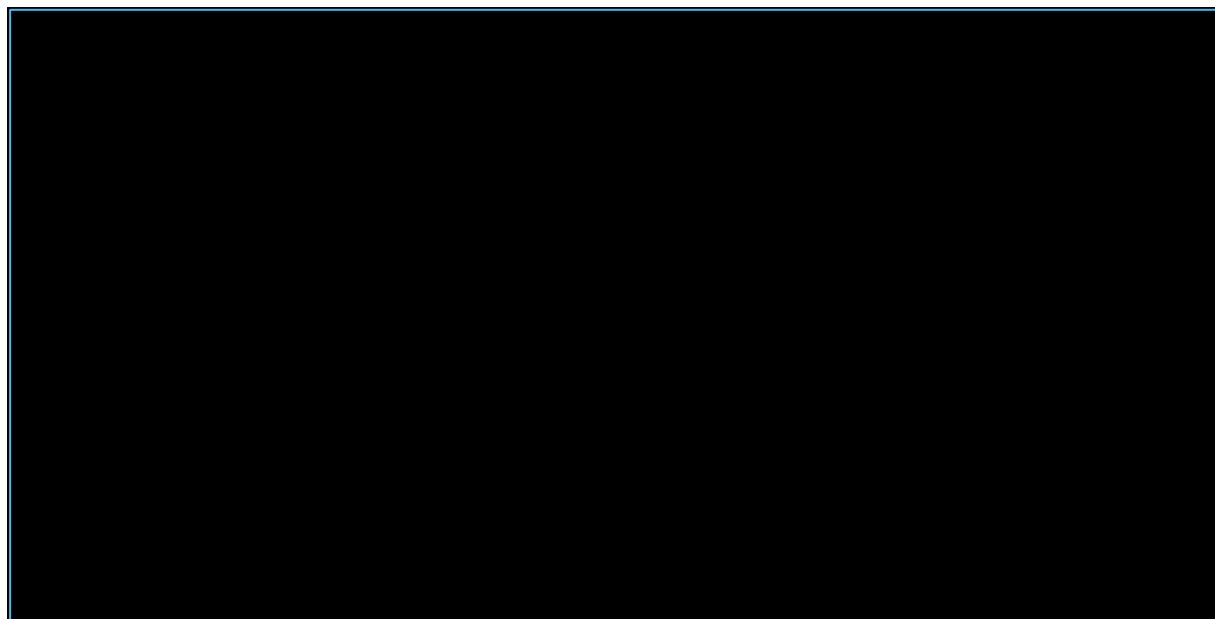


Tabela 45.

|            | 2019 | 2020 |
|------------|------|------|
| Overall    | 100% | 100% |
| Category A | 100% | 100% |
| Category B | 100% | 100% |
| Category C | 100% | 100% |
| Category D | 100% | 100% |
| Category E | 100% | 100% |
| Category F | 100% | 100% |
| Category G | 100% | 100% |
| Category H | 100% | 100% |
| Category I | 100% | 100% |
| Category J | 100% | 100% |
| Category K | 100% | 100% |
| Category L | 100% | 100% |
| Category M | 100% | 100% |
| Category N | 100% | 100% |
| Category O | 100% | 100% |
| Category P | 100% | 100% |
| Category Q | 100% | 100% |
| Category R | 100% | 100% |
| Category S | 100% | 100% |
| Category T | 100% | 100% |
| Category U | 100% | 100% |
| Category V | 100% | 100% |
| Category W | 100% | 100% |
| Category X | 100% | 100% |
| Category Y | 100% | 100% |
| Category Z | 100% | 100% |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)





[REDACTED]

[REDACTED] analizie Zleceńodawcy.

## 6.3 [REDACTED]

### 6.3.1 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 6.3.1.1 [REDACTED]

[REDACTED]

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

[REDACTED]

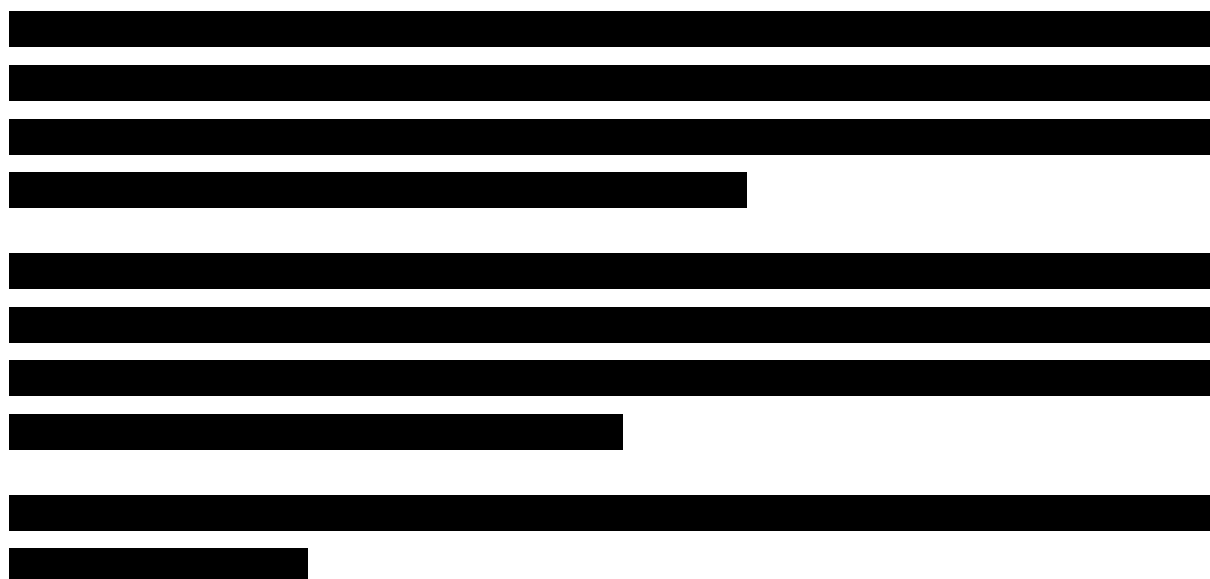
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)



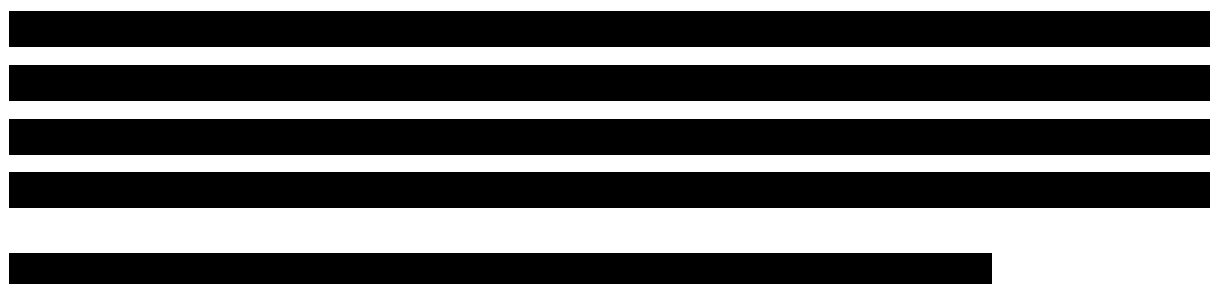


Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

### 6.3.1.2

6.3.1.2



Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Tabela 49. [REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

\_\_\_\_\_

[illegible]

[REDACTED]

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A series of horizontal black bars of varying lengths, representing a redacted document. The bars are stacked vertically, with some spanning the full width of the page and others being shorter, indicating different levels of redaction. The bars are solid black and have uniform thickness.

Tabela 50.

| T | W | F | T | W | F | T | W | F |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | W | F | W | W | F | F | F | F |
|   | W | F | W | W | F | F | F | F |
| B | W | F | W | W | F | F | F | F |
|   | F | W | F | W | W | F | F | F |
| C | W | F | W | W | F | F | F | F |
|   | F | W | F | W | W | F | F | F |

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)





[REDACTED]

### 6.3.2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 51. [redacted]

| [redacted] |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)



### 6.3.3

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 6.4

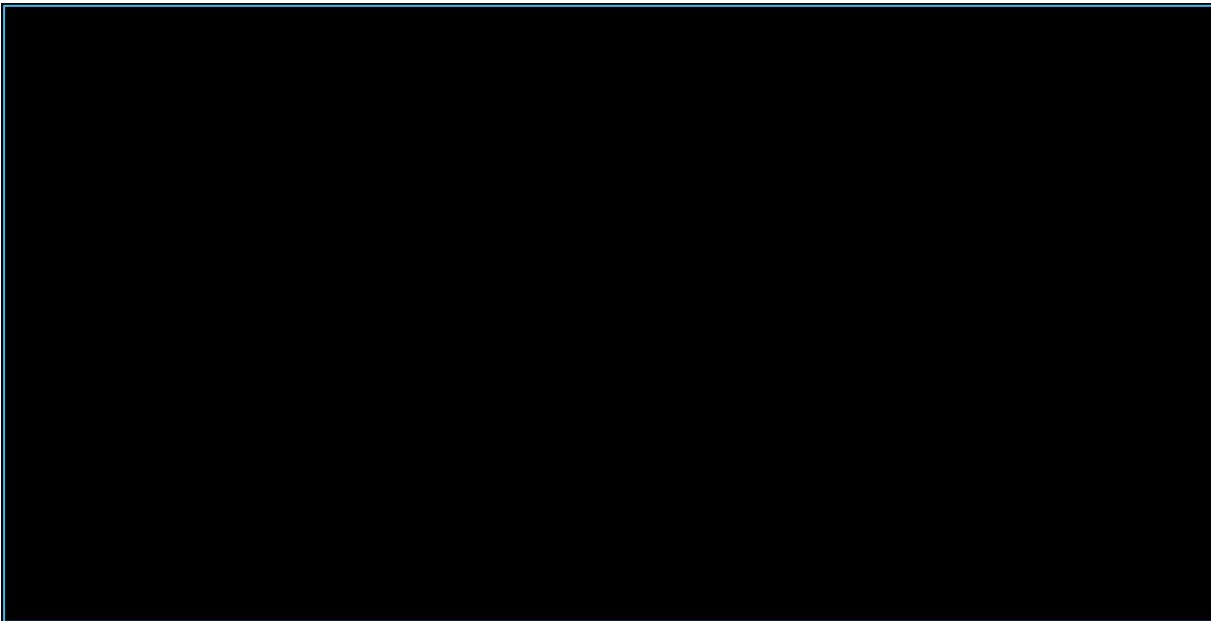
[REDACTED]

### 6.4.1

#### 6.4.1.1

[REDACTED]

Wykres 5.



[Redacted text block]

Tabela 52.



[Redacted text block]

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

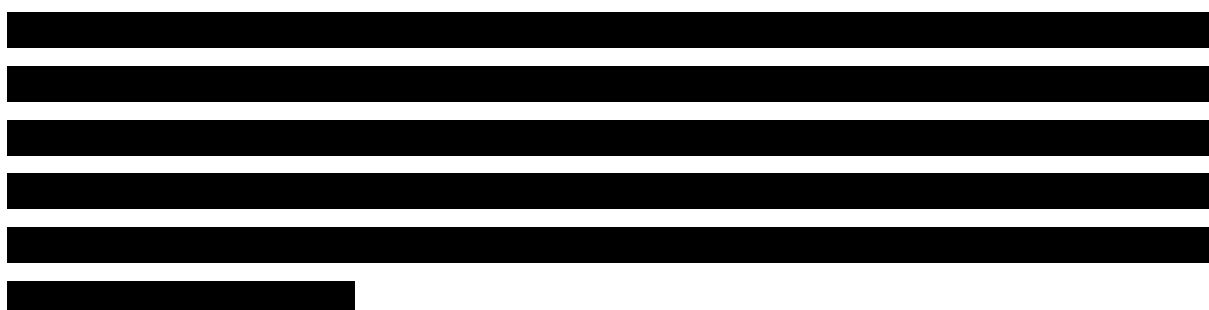
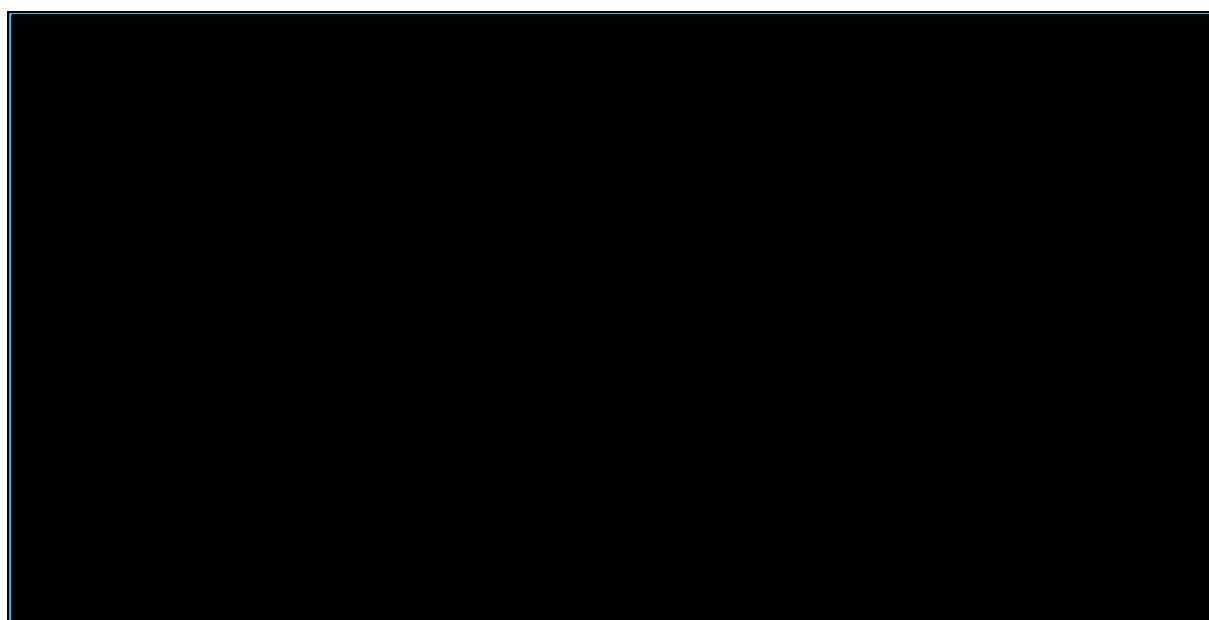
w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)



## 6.4.1.2



Wykres 7.







[Redacted text block]

Tabela 56. [Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Wykres 10.



Tabela 57.

[illegible]

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Akeega z dnia 5 marca 2026 roku (*ChPL Akeega 2026*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Akeega opiera się na zbiorczych danych z dwóch badań klinicznych fazy 3. z udziałem 559 pacjentów (AMPLITUDE [n=347] i MAGNITUDE kohorta 1 [n=212]). Najczęstsze działania niepożądane wszystkich stopni, występujące u >10% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb plus AAP to: niedokrwistość (51,9%), nadciśnienie tętnicze (40,1%), zmęczenie (39,7%), bóle mięśniowo-szkieletowe (35,8%), zaparcia (34,7%), nudności (28,6%), hipokaliemia (22,0%), trombocytopenia (20,9%), neutropenia (19,7%), obrzęk (18,1%), zakażenia dróg oddechowych (17,7%), duszność (16,6%), wymioty (15,7%), zmniejszenie apetytu (15,0%), leukopenia (14,5%), uderzenia gorąca (14,1%), zawroty głowy (14,0%), zmniejszenie masy ciała (14,0%), bóle brzucha (13,4%), hiperglikemia (13,4%), bezsenność (13,1%), biegunka (12,3%), limfopenia (12,2%), bóle głowy (12,0%), zwiększone stężenie kreatyniny we krwi (11,8%), zakażenie dróg moczowych (11,8%) i kaszel (10,4%). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były: niedokrwistość (29,7%), nadciśnienie tętnicze (22,7%), hipokaliemia (9,3%), neutropenia (8,4%), trombocytopenia (7,5%) i limfopenia (5,2%).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 58. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych (ChPL Akeega 2026).

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Częstość występowania | Działania niepożądane                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | bardzo często         | zakażenia dróg oddechowych <sup>1</sup> , zakażenie dróg moczowych <sup>2</sup>                                                          |
|                                                                      | często                | zapalenie płuc, zakażenie żołądka i jelit <sup>3</sup> , posocznica <sup>4</sup>                                                         |
|                                                                      | niezbyt często        | zakażenie skóry <sup>5</sup> , zapalenie spojówek                                                                                        |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | niezbyt często        | zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa                                                                                     |
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego                               | bardzo często         | niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, limfopenia                                                                     |
|                                                                      | częstość nieznana     | pancytopenia <sup>6</sup>                                                                                                                |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | niezbyt często        | nadwrażliwość <sup>7</sup>                                                                                                               |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         | częstość nieznana     | niewydolność nadnerczy <sup>8</sup>                                                                                                      |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | bardzo często         | zmniejszenie apetytu, hipokaliemia, hiperglikemia                                                                                        |
|                                                                      | często                | zaburzenia metabolizmu lipidów <sup>9</sup>                                                                                              |
| Zaburzenia psychiczne                                                | bardzo często         | bezsenność                                                                                                                               |
|                                                                      | często                | depresja, lęk, stan splątania                                                                                                            |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | bardzo często         | zawroty głowy, ból głowy                                                                                                                 |
|                                                                      | często                | letarg, zaburzenia poznawcze, zaburzenia smaku <sup>10</sup>                                                                             |
|                                                                      | częstość nieznana     | zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> , PRES) <sup>6</sup>                   |
| Zaburzenia serca                                                     | często                | niewydolność serca <sup>11</sup> , arytmia <sup>12</sup> , dławica piersiowa <sup>13</sup> , tachykardia <sup>14</sup> , kołatanie serca |
|                                                                      | niezbyt często        | zawał mięśnia sercowego <sup>15</sup>                                                                                                    |
| Zaburzenia naczyniowe                                                | bardzo często         | nadciśnienie tętnicze <sup>16</sup> , uderzenia gorąca                                                                                   |
|                                                                      | częstość nieznana     | przełom nadciśnieniowy <sup>6</sup>                                                                                                      |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       | bardzo często         | duszność <sup>17</sup> , kaszel                                                                                                          |
|                                                                      | często                | zatorowość płucna, krwawienie z nosa                                                                                                     |
|                                                                      | niezbyt często        | zapalenie płuc                                                                                                                           |
|                                                                      | częstość nieznana     | alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych <sup>8</sup>                                                                                   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                           | bardzo często         | zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha <sup>18</sup> , biegunka                                                                        |
|                                                                      | często                | zapalenie żołądka, wzdęcie brzucha, dyspepsja, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | często                | hiperbilirubinemia                                                                                                                       |
|                                                                      | niezbyt często        | niewydolność wątroby, zapalenie wątroby <sup>19</sup>                                                                                    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | często                | Wysypka <sup>20</sup> , świąd, reakcja nadwrażliwości na światło                                                                         |
|                                                                      | bardzo często         | ból mięśniowo-szkieletowy <sup>21</sup>                                                                                                  |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Klasyfikacja układów i narządów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Częstość występowania | Działania niepożądane                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | częstość nieznaną     | Rabdomioliza <sup>8</sup> , miopatia <sup>8</sup>                                                               |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | często                | hematuria, ostre uszkodzenie nerek                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | niezbyt często        | krwotok z cewki moczowej                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bardzo często         | Zmęczenie <sup>22</sup> , obrzęk <sup>23</sup>                                                                  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | często                | ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | niezbyt często        | ból w klatce piersiowej, zapalenie błony śluzowej                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | bardzo często         | zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi                                                |
| Badania laboratoryjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | często                | zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | niezbyt często        | wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy                  |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | często                | Złamania <sup>24</sup>                                                                                          |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie krtani, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie krtani i gardła, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.</li> <li>Obejmuje zapalenie pęcherza moczowego.</li> <li>Obejmuje zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, grzybicze zapalenie przełyku, kandydozę przełyku, kandydozę jamy ustnej i gardła.</li> <li>Obejmuje posocznice moczową.</li> <li>Obejmuje zakażenie paciorkowcami.</li> <li>Nie zaobserwowano podczas stosowania produktu Akeega. Zgłaszano podczas stosowania niraparybu w monoterapii.</li> <li>W badaniu AMPLITUDE zaobserwowano nadwrażliwość bez anafilaksji. W badaniach klinicznych dotyczących produktu Akeega nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, ale odnotowano je po wprowadzeniu produktu do obrotu w przypadku monoterapii niraparybem.</li> <li>Nie zaobserwowano w przypadku produktu Akeega. Odnotowano po wprowadzeniu produktu do obrotu w przypadku monoterapii abirateronem.</li> <li>Obejmuje hipercholesterolemię, hipertriglicydemię, dyslipidemię.</li> <li>Obejmuje zaburzenia smaku.</li> <li>Obejmuje ostrą niewydolność serca, zastoinową niewydolność serca, serce płucne, dysfunkcję lewej komory serca.</li> <li>Obejmuje migotanie przedsionków, skurcze dodatkowe, skurcze dodatkowe nadkomorowe, skurcze dodatkowe komorowe, arytmie zatokową.</li> <li>Obejmuje chorobę wieńcową, ostry zespół wieńcowy.</li> <li>Obejmuje częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz przedsionkowy.</li> <li>Obejmuje niedokrwienie mięśnia sercowego.</li> <li>Obejmuje nadciśnienie skurczowe.</li> <li>Obejmuje duszność wysiłkową.</li> <li>Obejmuje ból w nadbrzuchu i ból w podbrzuchu.</li> <li>Obejmuje zaburzenia czynności wątroby, ostre zapalenie wątroby, piorunujące zapalenie wątroby, cytolizę wątrobową, hepatotoksyczność.</li> <li>Obejmuje rumień, zapalenie skóry, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę swędzącą.</li> <li>Obejmuje bóle stawów, bóle pleców, bóle mięśni, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy.</li> <li>Obejmuje astenię.</li> <li>Obejmuje obrzęk obwodowy, opuchliznę, obrzęk twarzy, opuchliznę obwodową, opuchniętą twarz.</li> <li>Obejmuje osteoporozę, złamanie żebra, złamanie szyjki kości udowej, złamanie kości udowej, złamanie kostki, złamanie kości ramiennej, złamanie kości strzałkowej, złamanie kończyny dolnej, złamanie mostka, złamanie przeciężeniowe, złamanie kończyny górnej, złamanie panewki stawu biodrowego, złamanie kości promieniowej, złamanie kręgu piersiowego, złamanie kości piszczelowej.</li> </ol> |                       |                                                                                                                 |

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## Opis wybranych działań niepożądanych

Wybrane działania niepożądane opisane poniżej opierają się na zbiorczych danych z dwóch badań klinicznych fazy 3. z udziałem 559 pacjentów (AMPLITUDE [n=347] i MAGNITUDE kohorta 1 [n=212]).

### Toksyczność hematologiczna

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

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

### Niedokrwistość

Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym (51,9%) i najczęściej obserwowanym zdarzeniem stopnia 3.-4. (29,7%). Niedokrwistość występowała we wczesnym okresie leczenia (mediana czasu do wystąpienia wynosiła 64,5 dni). U 26,1% pacjentów wystąpiły przerwy w podawaniu dawki, a u 13,6% pacjentów zmniejszono dawkę. U 25,9% pacjentów niedokrwistość leczono co najmniej jednym przetoczeniem czerwonych krwinek. U 2,5% pacjentów doszło do przerwania leczenia.

### Trombocytopenia

U 20,9% leczonych pacjentów odnotowano trombocytopenię, a u 7,5% pacjentów wystąpiła trombocytopenia 3. lub 4. stopnia. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do wystąpienia pierwszego objawu wynosiła 56 dni. W przypadku wystąpienia małopłytkowości stosowano modyfikację dawki (przerwanie leczenia u 9,5% pacjentów i zmniejszenie dawki u 1,6%) oraz przetoczenie płytek krwi (2,1%) w odpowiednich przypadkach (patrz punkt 4.2). U 0,5% pacjentów doszło do przerwania leczenia. Małopłytkowość i niezagrażające życiu zdarzenia krwotoczne wystąpiły u 2,3% pacjentów.

## Neutropenia

Neutropenię odnotowano u 19,7% pacjentów, a neutropenię 3. i 4. stopnia u 8,4% pacjentów. Mediana czasu od podania pierwszej dawki do pierwszego zgłoszenia neutropenii wyniosła 58 dni. Neutropenia doprowadziła do przerwania leczenia u 8,9% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3%. Leczenie przerwano u 0,4% pacjentów. Neutropenię i zakażenie zgłoszono u 2,5% pacjentów.

## Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest działaniem niepożądanym dla obu składników produktu Akeega, a pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (utrzymującym się skurczowym ciśnieniem tętniczym [BP]  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowym ciśnieniem tętniczym  $\geq 100$  mmHg) zostali wykluczeni we wszystkich badaniach dotyczących terapii skojarzonej.

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 40,6% pacjentów, z czego u 22,9% z nich wystąpiło nadciśnienie stopnia  $\geq 3$ . Mediana czasu do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosiła 70 dni. Nadciśnienie tętnicze było leczone za pomocą wspomagających produktów leczniczych.

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

## Zdarzenia sercowe

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) dotyczących zaburzeń sercowych (wszystkich stopni) była podobna zarówno w grupie otrzymującej niraparyb i AAP, jak i w grupie otrzymującej placebo i AAP, z wyjątkiem kategorii arytmii, gdzie zdarzenia niepożądane obserwowano u 17,2% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 7,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP. Wyższa częstość występowania arytmii wynikała głównie z występowania zdarzeń niskiego stopnia, takich jak kołatanie serca, tachykardia i arytmie przedsionkowe. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z arytmią wynosiła 150,5 dni w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz 233,5 dni w grupie otrzymującej placebo i AAP. Zdarzenia związane z arytmią ustąpiły u 70,8% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 72,7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP.

Częstość występowania niewydolności serca (termin zbiorczy) wyniosła 4,7% w grupie otrzymującej niraparyb i AAP w porównaniu z 1,8% w grupie otrzymującej placebo i AAP. Mediana czasu do wystąpienia niewydolności serca wyniosła 359,5 dni w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz 165,5 dni w grupie otrzymującej placebo i AAP. Zdarzenia związane z niewydolnością serca ustąpiły u 42,3% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 40% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP. 15

Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (termin zbiorczy) wyniosła 5,4% w grupie otrzymującej niraparyb i AAP w porównaniu z 5,0% w grupie otrzymującej placebo i AAP. Choroba niedokrwienności serca obejmowała dławicę piersiową, chorobę wieńcową lub zwężenie tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (takie jak zwiększone stężenie troponiny) oraz zmiany w elektrokardiogramie związane z chorobą niedokrwinną serca. Mediana czasu do wystąpienia choroby niedokrwiennej serca wyniosła 237,5 dni w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz 322,5 dni w grupie otrzymującej placebo i AAP. Zdarzenia związane z chorobą niedokrwinną serca ustąpiły u 73,3% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP oraz u 67,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo i AAP.

### Hepatotoksyczność

Całkowita częstość występowania hepatotoksyczności była podobna w grupie otrzymującej niraparyb i AAP (13,6%) oraz w grupie otrzymującej placebo i AAP (17,5%) (patrz punkty 4.2 i 4.4). Większość tych zdarzeń stanowiły niewielkie zwiększenia aktywności aminotransferaz. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 2,0% pacjentów w grupie otrzymującej niraparyb i AAP, u jednego pacjenta (0,2%) wystąpiło zdarzenie stopnia 4., a u jednego pacjenta (0,2%) zdarzenie stopnia 5. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 0,7%. Mediana czasu do wystąpienia hepatotoksyczności wyniosła 43 dni. Hepatotoksyczność była leczona poprzez przerwanie podawania produktu u 2,0% pacjentów i zmniejszenie dawki u 0,7% pacjentów. Leczenie przerwano u 0,5% pacjentów.

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Akeega, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2026).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Akeega były: niedokrwistość, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zaparcia, zmęczenie, nudności, trombocytopenia, trudności w oddychaniu, ból pleców, zmniejszony apetyt, neutropenia, ból stawów, wymioty, niskie stężenie potasu, zawroty głowy, trudności z zasypianiem, wysokie stężenie glukozy we krwi, zakażenia dróg moczowych. Wśród ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano: niedokrwistość, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, trombocytopenię, neutropenię oraz zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej (ALP) (EMA 2026).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępnych na stronie EMA odnaleziono komunikaty odnośnie bezpieczeństwa preparatu Akeega łącznie w 4 dokumentach – w trzech z nich (*PRAC 2023*, *PRAC 2024* oraz *PRAC 2024a*) rozpatrywano ryzyko pojawienia się kolejnego głównego nowotworu podczas terapii preparatem Akeega u pacjentów z mHSPC, natomiast w planie posiedzenia na styczeń 2026 umieszczono zmiany w ChPL (w tym w sekcji poświęconej bezpieczeństwu leczenia) wynikające z uwzględnienia wyników badania *AMPLITUDE* i poszerzenia wskazania o pacjentów z mHSPC. Podsumowanie tych dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Podsumowanie informacji z odnalezionych dokumentów dotyczących pracy komisji PRAC.

| Dokument źródłowy                                | Kontekst bezpieczeństwa / Zgłoszone informacje                                                                                                                                                                     | Referencja                                                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Agenda dla posiedzenia PRAC: 12-15 stycznia 2026 | Poszerzenie wskazania do stosowania preparatu Akeega u pacjentów z mHSPC, w związku z czym zaktualizowano również sekcję bezpieczeństwa Charakterystyki Produktu Leczniczego o dane z badania <i>AMPLITUDE</i>     | <i>PRAC 2026</i>                                              |
| Protokół z posiedzenia PRAC: 28-31 sierpnia 2023 | Na trzech posiedzeniach rozpatrywano uwzględnienie w sygnałach bezpieczeństwa ryzyka pojawienia się drugiego głównego nowotworu (ang. <i>second primary malignancies</i> ) u pacjentów stosujących preparat Akeega | <i>PRAC 2023</i> ,<br><i>PRAC 2024</i> ,<br><i>PRAC 2024a</i> |
| Protokół z posiedzenia PRAC: 8-11 stycznia 2024  |                                                                                                                                                                                                                    |                                                               |
| Protokół z posiedzenia PRAC: 2-5 września 2024   |                                                                                                                                                                                                                    |                                                               |

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA (dokument z grudnia 2025 r.) przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) działania niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne: zmniejszenie zawartości hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, ból mięśniowo-szkieletowy, zmęczenie, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększone stężenie ALP, zaparcia, nadciśnienie, nudności, zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększone stężenie kreatyniny, zwiększone stężenie potasu, zmniejszone stężenie potasu, wzrost aktywności AST, zatrzymanie płynów/obrzęki, zwiększone stężenie bilirubiny, zakażenia układu oddechowego oraz arytmia. (FDA 2025). Na stronach FDA zidentyfikowano również dwa nowe sygnały bezpieczeństwa dla preparatu Akeega w bazie danych FAERS: pierwsze dotyczyło potencjalnego nowego sygnału bezpieczeństwa w postaci ryzyka wystąpienia krwotoku (ang. *haemorrhage*) podczas stosowania leku (FDA 2024), drugie dotyczyło potencjalnego ryzyka pojawienia się zapalenia naczyń krwionośnych (ang. *vasculitis*) podczas stosowania leku Akeega (FDA 2025a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 23 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu Akeega (stan na 08 marca

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

2026 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 8; 34,8%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 6; 26,1%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 5; 21,7%), zaburzenia serca (n = 4; 17,4%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 4; 17,4%) oraz badania diagnostyczne (n = 4; 17,4%) (*EudraVigilance 2026*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 101 działaniach niepożądanych u 60 chorych stosujących jednocześnie aktywne składniki: niraparyb oraz octan abirateronu (stan na 08.03.2026 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 17; 16,8%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 14; 13,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 12; 11,9%), badania diagnostyczne (n = 10; 9,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 8; 7,9%) (*VigiAccess 2026*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 23 lutego 2026 r.) odnotowano łącznie 46 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 30 (65,2%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 5 (10,9%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Akeega, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 19; 41,3%), badania diagnostyczne (n = 11; 23,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 9; 19,6%), zaburzenia układu nerwowego (n = 6; 13,0%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 5; 10,9%), zaburzenia serca (n = 5; 10,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 5; 10,9%) (*FAERS 2026*).

Data ostatniego dostępu: 12 marca 2026 r.

## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w populacji docelowej, czyli u chorych na przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC) i mutacjami genu *BRCA1/2* (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę w *clinicaltrials.gov* „niraparib AND abiraterone acetate | prostate cancer”, w bazie *clinicaltrialsregister.eu*: „niraparib AND abiraterone acetate AND prostate cancer”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 12.03.2026 r. i otrzymano 16 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 6 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Badania w toku oceniające Akeega (niraparyb + octan abirateronu).

| Numer identyfikacyjny                  | Tytuł                                                                                                                   | Metodyka/cel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT03903835<br>EudraCT: 2018-002350-78 | ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer | <p><b>Metodyka:</b> wieloramiennie, adaptacyjne badanie z randomizacją, bez zaślepienia</p> <p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranych leków (niraparyb + AAP, enzalutamid, abirateron, karboplatyna, kabazytaksel, docetaksel) w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego (hormonowrażliwy lub oporny na kastrację), jako czynniki stratyfikacyjne uwzględniono czynniki o znaczeniu prognostycznym (właściwości guza lub mutacje</p> | <p><b>Rozpoczęcie:</b> 01.02.2019</p> <p><b>Zakończenie:</b> 12.2026</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 750</p> <p><b>Sponsor:</b> Instytut Karolinska</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów</p> |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

| Numer identyfikacyjny | Tytuł | Metodyka/cel                                    | Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja |
|-----------------------|-------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                       |       | genetyczne) wpływające na odpowiedź na leczenie |                                       |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## 10 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

### NIR+AAP+ADT+ADT vs AAP+ADT+PBO – badanie RCT

Badanie *AMPLITUDE* (NCT04497844) to wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniająca niraparyb + octan abirateronu + prednizon (+ADT) stosowane w leczeniu pacjentów z przerzutowym wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), z mutacjami w genach HRR.

Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów płci męskiej, z rozpoznanym gruczolakorakiem gruczołu krokowego w stadium przerzutowym, wrażliwym na kastrację, z przynajmniej jedną szkodliwą (*deleterious*) mutacją w genach rekombinacji homologicznej (HRR). Autorzy wyodrębnili także podgrupę chorych z chorych z mutacją *BRCA1/2* (z najczęściej zmutowanym genem HRR), odpowiadającą populacji docelowej wskazaniom rejestracyjnym.

W populacji ogólnej, ITT (pacjenci ze dowolnymi mutacjami HRR, spośród tych, które dopuszczono protokołem) uwzględniono 696 chorych, a w wyniku randomizacji, do grup interwencji (NIR+AAP+ADT) i kontrolnej (AAP+ADT+PBO) włączono po 348 osób. Podgrupa pacjentów z mutacją *BRCA1/2* objęła 56% populacji ITT (387 osób), liczebność analizowanych grup wyniosła 191 pacjentów włączonych do grupy NIR+AAP+ADT i 196 chorych w grupie kontrolnej.

Zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1/2*, mediana wieku pacjentów wyniosła 66-68 lat, a większość włączonych chorych stanowiły osoby rasy białej lub azjatyckiej. Zgodnie z protokołem, wszyscy pacjenci mieli stan sprawności oceniony na 0-2 wg ECOG. W momencie początkowej diagnozy, u zdecydowanej większości chorych, nowotwór oceniono na >7 punktów w skali Gleasona (75-84%, w zależności od grupy) i stwierdzono już obecność przerzutów odległych (u ponad 86% chorych w każdej z grup). W populacji ITT 15,8% pacjentów otrzymało wcześniej leczenie docetakselem (w *BRCA1/2* – 16,0%). Ogółem, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami – co dotyczyło zarówno populacji ogólnej badania, jak i podgrupy z mutacją w genach *BRCA1/2*.

## Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności wykonywano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji (ITT), którą stanowiło 696 pacjentów HRR+: 348 w grupie NIR+AAP+ADT i 348 w grupie AAP+ADT+PBO. Wykonywano również analizę w podgrupie z mutacją BRCA1/2 (**populacja docelowa**): 387 pacjentów (191 w grupie NIR+AAP+ADT i 196 w grupie AAP+ADT+PBO). Należy zaznaczyć, że wyróżnienie chorych z mutacją *BRCA* zostało zaplanowane już na etapie projektowania badania. Podgrupa ta została uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena statystyczna była prowadzona w sposób hierarchiczny – w pierwszej kolejności testowano osiągnięcie pierwszorzędowego (rPFS) i kluczowych drugorzędowych (OS, TSP) punktów końcowych właśnie w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2, dopiero w następnej kolejności w całej badanej populacji. Ocenę jakości życia wykonywano w populacji wszystkich pacjentów z populacji ITT, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PRO po rozpoczęciu leczenia: 330 w grupie NIR+AAP+ADT i 336 w grupie AAP+ADT+PBO.

**Wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2, zaobserwowano istotnie większą skuteczność terapii NIR+AAP+ADT względem AAP+ADT+PBO w zakresie oceny najważniejszych punktów końcowych (IA1, DCO:07.01.25):**

**Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS).** Leczenie NIR+AAP+ADT zapewniło korzyść w postaci **istotnej poprawy rPFS** w porównaniu z grupą kontrolną (AAP+ADT+PBO): mediana nie osiągnięta vs 26,0 miesięcy, **HR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,72)** (ocena badacza, potwierdzono w ocenie BICR), a wynik był istotny statystycznie:  $p < 0,0001$ .

**Przeżycie całkowite (OS).** W momencie przeprowadzenia pierwszej analizy *interim* większość pacjentów pozostawała przy życiu, dane dotyczące OS były niedojrzałe (*immature*), aby wykryć istotną poprawę przeżycia całkowitego w wyniku leczenia NIR+AAP+ADT. Przeżycie całkowite leczonych pacjentów nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, jednak kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę NIR+AAP+ADT nad kontrolą; HR = 0,75 (95% CI: 0,51; 1,11);  $p = 0,15$ .

**Czas do progresji objawów (TSP).** Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji objawów w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: mediany TSP nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, **HR = 0,44 (95% CI: 0,29; 0,68)**;  $p = 0,0001$ .

**Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej.** Terapia NIR+AAP+ADT istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia konieczności kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w porównaniu do grupy kontrolnej: mediana 44,6 vs 30,0 miesięcy, **HR = 0,47 (95% CI: 0,33; 0,66)**;  $p < 0,0001$ .

**Czas do drugiej progresji (PFS2).** Wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS2 w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: mediana nie została osiągnięta w grupie NIR+AAP+ADT vs 44,0 miesiące w grupie kontrolnej, **HR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,83)**;  $p = 0,0026$ .

**Czas do progresji PSA.** Wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji PSA w wyniku leczenia NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO: mediana nie została osiągnięta w grupie NIR+AAP+ADT vs 25,5 miesięcy w grupie kontrolnej, **HR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,59)**;  $p < 0,0001$ .

**Odpowiedź na leczenie (ORR).** Odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie był podobny w grupach NIR+AAP+ADT i AAP+ADT+PBO: 76,2% vs 73,6%, **RB = 1,04 (95% CI: 0,95; 1,26)**;  $p = 0,73$ .

**Potwierdzona odpowiedź PSA.** Potwierdzoną odpowiedź PSA raportowano u podobnego odsetka chorych leczonych NIR+AAP+ADT lub AAP+ADT+PBO, odpowiednio 88,5% vs 85,7%, **RB = 1,03 (95% CI: 0,96; 1,12)**,  $p = 0,42$ .

**Jakość życia (HRQoL).** W ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem (dane wyłącznie dla populacji ITT), zarówno w grupie NIR+AAP+ADT, jak i w grupie kontrolnej, przy uwzględnieniu całego analizowanego okresu obserwacji nie zaobserwowano istotnej klinicznie zmiany wyniku w kwestionariuszach FACT-G i FACT-P, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa w badaniu *AMPLITUDE* była prowadzona w populacji bezpieczeństwa (*Safety Population*), czyli u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leczenia. Analiza bezpieczeństwa wykonana była w populacji HRR+: 347 w grupie NIR+AAP+ADT i 348 w grupie AAP+ADT+PBO. Autorzy nie zaprezentowali wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2.

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, że w grupie leczonej NIR+AAP+ADT istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwuje się występowanie następujących zdarzeń:

- **AEs ogółem:** 99,7% vs 98,0%, RR = 1,02 (95% CI: 1,001; 1,034), p = 0,0336, NNH = 59,
- **AEs 3 lub 4 stopnia:** 75,2% vs 58,9%, RR = 1,28 (95% CI: 1,15; 1,42), p < 0,0001, NNH = 7,
- **SAEs:** 39,2% vs 27,6%, RR = 1,42 (95% CI: 1,15; 1,76), p = 0,0014, NNH = 9,
- **AEs prowadzące do redukcji dawki leku:** 21,9% vs 6,9%, RR = 3,18 (95% CI: 2,06; 4,90), p < 0,0001, NNH = 7,
- **AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia:** RR = 1,58 (95% CI: 1,37; 1,83), p < 0,0001, NNH = 5.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występujący u ponad 30% chorych w obydwu grupach) były niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze. Ogółem, większość poszczególnych AEs raportowano częściej w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO. Istotne statystycznie zwiększenie ryzyka wystąpienia w grupie NIR+AAP+ADT względem AAP+ADT+PBO wykazano dla następujących AEs: niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, zaparć, nudności, zmęczenia, neutropenii, małopłytkowości, leukopenii, wymiotów i zmniejszenia masy ciała. Spośród kilku AEs zgłaszanych rzadziej w grupie NIR+AAP+ADT niż w AAP+ADT+PBO, znamienne różnice odnotowano jedynie w przypadku wzrostu aktywności ALT. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia odnotowano, że niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia występowały znamienne częściej w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie placebo, natomiast ryzyko wzrostu aktywności ALT było istotnie mniejsze u chorych z grupy NIR+AAP+ADT w porównaniu do AAP+ADT+PBO.

Częstość występowania **AEs prowadzących do zakończenia leczenia** była porównywalna w obu grupach (14,7% w grupie NIR+AAP+ADT vs 10,3% w grupie AAP+ADT+PBO). Natomiast, ryzyko wystąpienia AEs wymagających innych modyfikacji dawkowania (redukcja dawki leku, czasowe przerwanie leczenia) było istotnie wyższe w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie AAP+ADT+PBO. W grupie NIR+AAP+ADT

konieczność redukcji dawki leku albo czasowego przerwania leczenia była najczęściej związana z występowaniem niedokrwistości, natomiast w grupie AAP+ADT+PBO – ze zwiększoną aktywnością ALT. Spośród pozostałych AEs, znamienne różnice między grupami dotyczyły występowania niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości, leukopenii i mdłości, prowadzących do czasowego przerwania leczenia, które obserwowano znamienne częściej w grupie NIR+AAP+ADT, w porównaniu do AAP+ADT+PBO:

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej **AEs prowadzące do zgonu** wystąpiły u kilku procent chorych (4,0% vs 2,0%), w obydwu grupach obserwowano porównywalne ryzyko wystąpienia takich zdarzeń.

[REDACTED]

## 11 Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana; jako najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania wymienia się wiek oraz predyspozycje genetyczne; istotną rolę w patogenezie odgrywają także: pochodzenie etniczne pacjentów, wybrane schorzenia współistniejące i czynniki środowiskowe. Spośród zaburzeń genetycznych związanych z rozwojem raka gruczołu krokowego, szczególnie istotne wydają się mutacje w genach rekombinacji homologicznej (HRR, z ang. *homologous recombination repair*), obecne u około 25-28% pacjentów z zaawansowanym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego. W badaniach molekularnych identyfikuje się zmiany w wielu genach zaangażowanych w proces naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną: *BRCA 1/2* (12% przypadków), *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *BRIP1*, *RAD51B*, *RAD54L* i inne. Uszkodzenia genów HRR wiążą się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe, a szczególnie niekorzystnie na przebieg choroby wpływają mutacje *BRCA 1/2* (u chorych obserwuje się wówczas zwiększenie ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego, a także młodszy wiek zachorowania, wyższą punktację w skali Gleasona, wyższy stopień zajęcia węzłów chłonnych, częstsze występowanie przerzutów odległych w momencie diagnozy oraz wyższą śmiertelność) (APD Akeega 2026, Stelmach 2013, Krzakowski 2025, EAU 2023, Attard 2025, Olmos 2025, Chehade 2025, Castro 2015, Agalliu 2009, Mitra 2008, Tryggvadóttir 2007, Narod 2008, Nyberg 2020, Edwards 2010).

Stadium raka gruczołu krokowego, w którym proliferacja komórek nowotworowych pozostaje ściśle uzależniona od stymulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR) określa się w literaturze jako rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony (HSPC), rak wrażliwy na kastrację (CSPC) albo nowotwór hormonozależny. Patofizjologia zaawansowanej postaci choroby (przerzutowy HSPC) opiera się na nadekspresji funkcjonalnych receptorów AR, które w obecności ligandów androgenowych – głównie testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT) – indukują transkrypcję genów odpowiedzialnych za wzrost guza i przeżycie komórkowe. Wiązanie testosteronu i 5 $\alpha$ -dihydrotestosteronu z AR indukuje wzrost i progresję guza poprzez homodimeryzację AR oraz interakcję z białkami pomocniczymi, a w konsekwencji poprzez wiązanie AR z regionami promotorowymi genów zaangażowanych w proliferację komórek i unikanie apoptozy. Jednocześnie szybka, niegenomowa ścieżka sygnałowa, zapoczątkowana przez połączenie AR z substratami molekularnymi poza jądrem komórkowym, przyczynia się do proliferacji komórek poprzez aktywację szlaków *MAPR/ERK* i *PI3K/AKT* oraz poprzez wykluczanie innych receptorów steroidowych z jądra. Dlatego zmniejszenie stężenia androgenów w surowicy, osiągnięte przez kastrację lub terapię

deprywacji androgenów (ADT), powoduje regresję guza poprzez oddziaływanie na AR (APD Akeega 2026, NCI 2025, Piombino 2025).

Leczenie przerzutowego, hormonozależnego raka gruczołu krokowego (mHSPC) opiera się na terapii deprywacji androgenów (ADT). Jednak stosowanie wyłącznie ADT często nie jest wystarczające, by opóźnić progresję choroby do przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty (mCRPC) oraz zapobiec związanemu z tym pogorszeniu stanu zdrowia i skróceniu przeżycia chorych. Postępy dokonane w ostatnich latach pozwoliły na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych mHSPC o leczenie skojarzone: ADT w połączeniu z dodatkowymi lekami, takimi jak: inhibitory szlaku receptora androgenowego – ARPI (octan abirateronu, z prednizonem, apalutamid, enzalutamid i darolutamid), chemioterapeutyki (doce-taksel), a także radioterapia i całkowita blokada androgenowa. Uwzględnienie wymienionych powyżej leków w algorytmie leczenia mHSPC (w szczególności: inhibitory szlaku receptora androgenowego w połączeniu z ADT) pozwoliło na poprawę rokowania w tej grupie chorych (APD Akeega 2026, Smani 2025, Talwar 2025).

Pomimo poprawy rokowania w ogólnej populacji pacjentów z mHSPC, wyniki leczenia chorych, u których wykryto mutacje genów HRR (w tym BRCA) wciąż pozostają niezadowalające. Wśród pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* obserwuje się wyższe wskaźniki progresji choroby i krótszy czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w porównaniu z pozostałymi pacjentami z mHSPC. Co więcej, żaden z obecnie dostępnych sposobów leczenia nie posiada udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w podgrupach ze zmutowanymi genami HRR lub BRCA. Istnieje więc potrzeba wdrożenia nowej terapii, przeznaczonej dla chorych na mHSPC z mutacją w genach HRR (w tym *BRCA1/2*), która wykazuje wysoką skuteczność w tej grupie chorych (istotne opóźnienie progresji do mCRPC, wydłużenie przeżycia i utrzymanie jakości życia) (APD Akeega 2026).

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami *BRCA 1/2* (lub innych genów HRR), dochodzi do zaburzenia jednego z głównych mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA – rekombinacji homologicznej, co indukuje zależność komórek nowotworowych od alternatywnych mechanizmów naprawy DNA, w których pośredniczy m.in. polimeraza poli(ADP-rybozy) (PARP)-1. Zahamowanie tego enzymu przez inhibitory PARP blokuje naprawę uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych, prowadząc do nagromadzenia uszkodzeń genetycznych, zahamowania podziałów komórkowych i ich apoptozy (zjawisko to określa się jako syntetyczna letalność). Ze względu na synergistyczne działanie inhibitorów PARP z inhibitorami receptora androgenowego, ich zastosowanie w ramach leczenia skojarzonego stwarza

wyjątkową możliwość znaczącej poprawy wyników leczenia chorych na mHSPC z mutacją BRCA1/2 (APD Akeega 2026, Kostos 2024, Alivia 2025, Teyssonneau 2021).

Produkt leczniczy Akeega to połączenie niraparybu i octanu abirateronu. Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Octan abirateronu to prolek abirateronu, który wybiórczo hamuje aktywność CYP17 (o aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i C17,20-liazy), enzymu niezbędnego do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie abirateronem zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią) (ChPL Akeega 2025). Lek Akeega został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej w 2023 r. do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia (KE Akeega 2023). Rozszerzenie zakresu wskazań rejestracyjnych dla leku Akeega obejmuje stosowanie go w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną) (APD Akeega 2026).

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem i ADT w leczeniu przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacjami BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi) (tj. zgodnie z planowanym, rozszerzonym zakresem wskazań rejestracyjnych). Jako właściwe komparatory dla ocenianej interwencji wybrano terapie rekomendowane w najnowszych wytycznych klinicznych oraz finansowane w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu: apalutamid + ADT, enzalutamid + ADT, darolutamid w skojarzeniu z docetakselem + ADT oraz octan abirateronu + prednizon/prednizolon (AAP) + ADT. Należy zaznaczyć, że wymienione leki udostępniane są chorym na mHSPC bez względu na obecność lub brak specyficznych zmian molekularnych (szczegółowe informacje odnośnie doboru komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Akeega 2026]).

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją *AMPLITUDE* (NCT04497844). Badanie *AMPLITUDE* to wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niraparybem z octanem abirateronu i prednizonem (NIR+AAP) w leczeniu dorosłych pacjentów płci męskiej z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na kastrację (mHSPC) ze szkodliwymi mutacjami w genach rekombinacji homologicznej (HRR). W badaniu wyróżniono również podgrupę chorych z mutacją w genie *BRCA1* albo *BRCA2*, która stanowi populację docelową raportu. Należy zaznaczyć, że wyróżnienie chorych z mutacją *BRCA* zostało zaplanowane już na etapie projektowania badania. Podgrupa ta została uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena statystyczna była prowadzona w sposób hierarchiczny – w pierwszej kolejności testowano wyniki właśnie w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1/2*, dopiero w następnej kolejności w całej badanej populacji HRR. W zakresie oceny skuteczności, wyniki badania wykazały, że zastosowanie leczenia NIR+AAP zapewniło istotną klinicznie korzyść, manifestującą się znamiennej statystycznie poprawą przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS), w porównaniu do terapii kontrolnej. W wyniku terapii NIR+AAP uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki w zakresie oceny kluczowych punktów końcowych, względem terapii AAP. Leczenie produktem Akeega znacząco wydłużało czas do progresji objawowej, czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do drugiej progresji, a także czas do progresji PSA, przy zachowaniu ogólnej jakości życia pacjentów na stabilnym poziomie (bez istotnych klinicznie zmian). W przypadku oceny przeżycia całkowitego (OS) nie wykazano znamiennych różnic pomiędzy grupami, jednak kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę NIR+AAP nad kontrolą. Należy jednak zwrócić uwagę, że w momencie przeprowadzenia analizy (pierwsza analiza *interim*) większość pacjentów pozostawała przy życiu, a dane dotyczące OS były niedojrzałe (*immature*), aby umożliwić wykrycie istotnej poprawy przeżycia całkowitego w wyniku leczenia NIR+AAP.

Należy więc oczekiwać w przyszłości aktualizacji wyników w zakresie oceny przeżycia całkowitego, w których być może uda się wykazać znamienne jego wydłużenie. Natomiast analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że choć terapia NIR+AAP jest ogólnie tolerowana i umożliwia utrzymanie wyjściowej jakości życia, to wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich. Terapia NIR+AAP skutkowała większą częstością zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza hematologicznych (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość) oraz nadciśnienia tętniczego, co wymagało częstszych modyfikacji dawki (redukcja, czasowe wstrzymanie leczenia) i monitorowania bezpieczeństwa.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

Podsumowując, pomimo zwiększonej toksyczności hematologicznej, terapia NIR+AAP jest bardzo skuteczna i oferuje znaczącą korzyść kliniczną w zakresie wydłużenia przeżycia bez objawów choroby (rPFS, TPS, PFS2, TPSA) u pacjentów z mHSPC z mutacjami BRCA1/2, stając się potencjalnie nową opcją terapeutyczną w tej populacji.

## 12 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- W przeprowadzonym wyszukiwaniu systematycznym odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, oceniające niraparyb + octan abirateronu stosowane w skojarzeniu z prednizonem, w populacji docelowej (pacjenci z przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacją *BRCA1/2*) – badanie *AMPLITUDE*. Niemniej jednak była to poprawnie zaprojektowana, wielośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Badanie *AMPLITUDE* to próba o odpowiedniej liczebności, oceniona jako badanie bardzo dobrej jakości wg skali Jadad (5/5), w której ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko błędu dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. W badaniu oceniano istotne klinicznie punkty końcowe (rPFS, OS, czas do objawowej progresji choroby, jakość życia i bezpieczeństwo).
- W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano również badań, które umożliwiłyby bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami; w wyniku przeglądu zidentyfikowano szereg badań RCT dla komparatorów, które w teorii umożliwiłyby utworzenie sieci porównania i przeprowadzenie porównawczej oceny uwzględnianej interwencji i komparatorów – odnalezione badania nie oceniały jednak populacji pacjentów z mutacją *BRCA1/2*, co uznano za istotne ograniczenie, nie pozwalające na wiarygodne porównanie pośrednie. Co więcej, w badaniach tych w ogóle nie prezentowano informacji umożliwiających określenie, czy i jak licznie pacjenci z takimi mutacjami byli reprezentowani w populacjach badanych.

### Ograniczenia odnalezionych badań

#### Ograniczenia badania *AMPLITUDE*:

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

- Do badania *AMPLITUDE* włączano pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, wrażliwym na kastrację (mHSPC), u których wykryto mutację w przynajmniej jednym z genów związanych z systemem rekombinacji homologicznej (HRR), określonych w protokole badania: *BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L*. Natomiast populacja wnioskowana (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wyłącznie pacjentów z mutacją w genie *BRCA1* albo *BRCA2*. Tak zdefiniowana podgrupa chorych została wyodrębniona z populacji ogólnej; a jej liczebność wyniosła 387 osób (56% populacji ITT): 191 pacjentów włączonych do grupy NIR+AAP i 196 chorych z grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że wyróżnienie chorych z mutacją *BRCA* zostało zaplanowane już na etapie projektowania badania. Podgrupa ta została uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena statystyczna była prowadzona w sposób hierarchiczny – w pierwszej kolejności testowano osiągnięcie pierwszorzędowego (rPFS) i kluczowych drugorzędowych (OS, TSP) punktów końcowych właśnie w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1/2*, dopiero w następnej kolejności w całej badanej populacji. W dostępnych źródłach danych odnaleziono wyniki analiz dotyczących podgrupy chorych z *BRCA1/2*, dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej, oraz informacje odnośnie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych tych pacjentów (w tej grupie chorych, podobnie jak w populacji ITT, charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami).
- Jednym z czynników stratyfikacyjnych uwzględnionych podczas randomizacji był rodzaj zmutowanego genu HRR: mutacja *BRCA2* vs *CDK12* vs pozostałe. Według autorów, wybór mutacji *BRCA2* jako czynnika stratyfikacyjnego został podyktowany tym, że w momencie projektowania badania, uznawano ją za najczęstszą mutację HRR obserwowaną w badanej populacji, z najsilniejszymi dowodami wskazującymi na jej rolę w uwrażliwianiu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego na działanie inhibitorów PARP. Już po rozpoczęciu rekrutacji pacjentów ujawniono jednak nowe dane, uzasadniające połączenie grup pacjentów z mutacjami *BRCA2* i *BRCA1*, na potrzeby analiz skuteczności. Uznano, że zmiana ta nie powinna mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki ze względu na fakt, że pojedyncze mutacje *BRCA1* są stosunkowo nieczęste (w analizach uwzględniono 292 pacjentów z mutacją *BRCA2*, 50 chorych z mutacją *BRCA1* i 45 osób z mutacją *BRCA* współwystępującą z innym zaburzeniem w genach HRR, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów z mutacją *BRCA1/2* było dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami).

- W przebiegu rekrutacji pacjentów do badania, prowadzono ocenę występowania zmian przerzutowych za pomocą obrazowania konwencjonalnego (TK, MRI). Natomiast, aktualnie pojawia się grupa pacjentów, u których zmiany przerzutowe można uwidocznć jedynie za pomocą specjalistycznych metod obrazowania (skany PSMA-PET) – wykonywania takich badań nie wymagano przy kwalifikacji chorych do badania *AMPLITUDE*.
- Dostępne dane dla oceny przeżycia całkowitego (OS) są niedojrzałe – do czasu zakończenia zbierania danych dla opisywanej analizy (DCO 07.01.2025) wystąpiło 193 z całkowitej liczby 389 zdarzeń (49,6%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie OS, chociaż kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę niraparybu nad placebo (HR = 0,79 [95% CI: 0,59; 1,04] – w populacji ITT, HR = 0,75 [95% CI: 0,51; 1,11] – w podgrupie *BRCA*). Dotychczas opublikowane dane to wyniki końcowej analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego – rPFS (DCO 07.01.2025), przy czym, w przypadku oceny OS (drugorzędowy punkt końcowy), była to pierwsza predefiniowana analiza *interim*. Według autorów, planowana jest dalsza ocena przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIR+AAP+ADT albo AAP+ADT+PBO, podczas drugiej analizy *interim* oraz analizy końcowej.

## 13 Wnioski końcowe

Rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych występujących u mężczyzn, zarówno na świecie, jak i w Polsce. Jako najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania wymienia się wiek oraz predyspozycje genetyczne, a spośród zaburzeń genetycznych szczególną rolę przypisuje się mutacjom w genach rekombinacji homologicznej (HRR), które są obecne u około 25-28% pacjentów z zaawansowanym HSPC. Ich występowanie wiąże się z gorszym rokowaniem i opornością na dostępne terapie systemowe, a szczególnie niekorzystnie na przebieg choroby wpływają mutacje *BRCA 1/2*.

Leczenie przerzutowego, hormonozależnego raka gruczołu krokowego opiera się na terapii deprywacji androgenów (ADT) w połączeniu z dodatkowymi lekami (przede wszystkim inhibitorami szlaku receptora androgenowego, ARPI). Jednak, dostępne metody leczenia zapewniają ograniczone korzyści u pacjentów z mHSPC z mutacjami HRR, w tym *BRCA1/2* – u tych chorych nadal obserwuje się wyższe wskaźniki progresji choroby i krótszy czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Co więcej, żaden z obecnie dostępnych sposobów leczenia nie posiada udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w podgrupach ze zmutowanymi genami HRR lub *BRCA*.

Produkt leczniczy Akeega to połączenie niraparybu i octanu abirateronu; lek ukierunkowany jest na dwa cele onkogenne u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego i mutacjami genów HRR (hamuje działanie enzymów PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA oraz blokuje aktywność enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego). Lek Akeega jest refundowany w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2*, a obecnie rozszerzone wskazanie rejestracyjne umożliwia jest zastosowanie na wcześniejszym etapie u pacjentów z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2*.

W wiarygodnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy *AMPLITUDE*, wykazano, że leczenie niraparybem + octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (dodane do standardowego leczenia ADT) skutkuje istotnym wydłużeniem czasu do radiograficznej progresji choroby, a także wydłużania czasu do wystąpienia następujących zdarzeń: objawowa progresja choroby, progresja biochemiczna czy konieczność rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Terapia NIR+AAP+ADT nie wpływa na pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia oraz charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z wcześniejszymi obserwacjami.

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną)

Objęcie refundacją leku Akeega (NIR + AA) we wnioskowanej populacji pacjentów z przerzutowym wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacją BRCA1/2 pozwoli na zapewnienie tym chorym pierwszej nowoczesnej opcji terapeutycznej, o skuteczności udowodnionej w wiarygodnych badaniach klinicznych, która charakteryzuje się jednocześnie akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i łatwością stosowania.

## 14 Załączniki

### 14.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 1. Ocena ROB2 badania *AMPLITUDE*.

| Pytanie                                                                                                                                             | Odpowiedź                                                                                         | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ogólne                                                                                                                                              |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Nazwa badania                                                                                                                                       | AMPLITUDE                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Oceniane porównanie                                                                                                                                 | NIR+AAP vs AAP+PBO                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Oceniany punkt końcowy                                                                                                                              | rPFS                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                     | OS                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                     | TSP                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                     | HRQoL                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                     | Ocena bezpieczeństwa                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)                                | ITT                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Uzyskane źródła informacji                                                                                                                          | Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Proces randomizacji                                                                                                                                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?                                                                                                  | Tak                                                                                               | Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup NIR+AAP vs AAP+PBO, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS, Interactive web Response System); z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: rodzaj zmutowanego genu HRR (mutacja BRCA2 vs CDK12 vs inne), wcześniejsze leczenie docetakselem (tak vs nie) oraz wielkość zmian przerzutowych (wysoka vs niska objętość zmian). |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?              | Tak                                                                                               | Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup NIR+AAP vs AAP+PBO, przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS, Interactive web Response System).                                                                                                                                                                                                                                |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?                                     | Nie                                                                                               | Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Odstępstwa od zaplanowanej interwencji                                                                                                              |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?                                                                | Nie                                                                                               | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Pacjenci nie byli świadomi stosowanej interwencji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | Nie                                                                                               | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?                             | -                                                                                                 | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?                                                                               | -                                                                                                 | .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Pytanie                                                                                                                        | Odpowiedź | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?                         | -         | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                |           | Analiza ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                |           | Analiza ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                |           | Analiza ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?                     | Tak       | <p>mITT. Ocena w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PRO po rozpoczęciu leczenia.</p> <p>Analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?           | -         | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>                                                                                    |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                |           | <p>Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 6,3% w grupie NIR+AAP vs 3,4% w grupie AAP+PBO, decyzja badacza: 1,1% vs 2,0%, <i>non-compliance</i>: 0,0% vs 0,3%).</p> <p>Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 6,3% w grupie NIR+AAP vs 3,4% w grupie AAP+PBO, decyzja badacza: 1,1% vs 2,0%, <i>non-compliance</i>: 0,0% vs 0,3%).</p>                                                                                                            |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji? | Tak       | <p>Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 6,3% w grupie NIR+AAP vs 3,4% w grupie AAP+PBO, decyzja badacza: 1,1% vs 2,0%, <i>non-compliance</i>: 0,0% vs 0,3%).</p> <p>Do daty odcięcia danych nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 6,3% w grupie NIR+AAP vs 3,4% w grupie AAP+PBO, decyzja badacza: 1,1% vs 2,0%, <i>non-compliance</i>: 0,0% vs 0,3%). W ocenie HRQoL uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli co najmniej jedną ocenę PRO po rozpoczęciu leczenia - 330 spośród 348</p> |

| Pytanie                                                                                                               | Odpowiedź | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                       |           | <p>chorych z grupy NIR+AAP i 336 z 348 pacjentów z grupy AAP+PBO.</p> <p>Do daty odcięcia danych nie utracono żadnego pacjenta z obserwacji, mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 6,3% w grupie NIR+AAP vs 3,4% w grupie AAP+PBO, decyzja badacza: 1,1% vs 2,0%, non-compliance: 0,0% vs 0,3%). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, obejmującej 99,7% chorych z grupy interwencji (347/348 pacjentów) i 100% pacjentów z grupy kontrolnej (348/348 osób).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?                                                  | -         | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?                   | -         | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku? | -         | brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Pomiar punktu końcowego</b>                                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                       |           | <p>Występowanie progresji było oceniane przez badacza, przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów oceny: progresję choroby w obrębie tkanek miękkich określano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, a progresję choroby w obrębie kości – w oparciu o kryteria PCWG-3.</p> <p>Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.</p> <p>Ocena według określonych, jednoznacznych kryteriów, w protokole progresję objawów zdefiniowano jako wystąpienie jednej z następujących sytuacji: radioterapia wiązką zewnętrzną stosowana w celu złagodzenia objawów kostnych/miednicznych, zabieg ortopedyczny, w związku z nowotworem, inne procedury związane z nowotworem (np. założenie nefrostomii), zdarzenia związane z nowotworem, takie jak złamanie (objawowe i/lub patologiczne), ucisk rdzenia kręgowego, zatrzymanie moczu, rozpoczęcie kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej.</p> <p>Ocena prowadzona za pomocą wypełnianych przez pacjenta, powszechnie stosowanych i zwalidowanych kwestionariuszy: FACT-G (kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe), FACT-P (dedykowany dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego), EQ-5D-5L VAS (ogólny kwestionariusz dotyczący oceny jakości życia) oraz BPI-SF (kwestionariusz oceny bólu).</p> <p>Występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjentów, ich nasilenie oceniano</p> |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                         | Nie       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                | Odpowiedź | Komentarz                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                        |           | według powszechnie stosowanych kryteriów CTCAE, wersja 5.                                                                                                            |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?                                                                                                                                                 | Nie       | Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                        |           | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące badaczy.                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                        |           | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące badaczy.                                                                                                      |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?                                                                                                                                       | Nie       | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące badaczy.                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                        |           | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze oceny jakości życia.                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                        |           | W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów i badaczy.                                                                                          |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?                                                                                                                                                          | -         | brak                                                                                                                                                                 |
| 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?                                                                                                                                        | -         | brak                                                                                                                                                                 |
| <b>Wybór prezentowanych wyników</b>                                                                                                                                                                                                                    |           |                                                                                                                                                                      |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?                         | Tak       | Przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej. |
| 5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego? | Nie       | Ocena była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania.                                                                                                 |
| 5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?                                                                                 | Nie       | Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania.                                                                                                          |
| <b>Ogółem</b>                                                                                                                                                                                                                                          |           |                                                                                                                                                                      |
| Niskie                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                                                                      |

## 14.2 Badanie *AMPLITUDE* – dodatkowe dane

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące wyodrębnionej z populacji ogólnej badania *AMPLITUDE*, podgrupy pacjentów z mutacjami w genach kodujących białka efektorowe szlaku HRR (opisywana jako: podgrupa z mutacją w efektorach HRR) – dane dotyczące przepływu pacjentów i wyjściowej charakterystyki tej grupy chorych oraz podsumowanie informacji odnośnie terapii raka gruczołu krokowego wcześniej stosowanych u tych pacjentów.

### 14.2.1 Podgrupa z mutacją w efektorach HRR: przepływ pacjentów

Tabela 61. Przepływ pacjentów w badaniu *AMPLITUDE* – podgrupa z mutacją w efektorach HRR; NIR+AAP vs AAP+PBO.

| Etap badania                        | Podgrupa z mutacją efektorów HRR                                                                               |              |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                                     | NIR+AAP                                                                                                        | AAP+PBO      |
| Źródło                              | Attard 2025                                                                                                    |              |
| Ramy czasowe badania                | 21.12.2020 <sup>1</sup> – 07.01.2025 <sup>2</sup>                                                              |              |
| Skryning                            | 986 <sup>3</sup>                                                                                               |              |
| Wykluczenie                         | wykluczono 290 pacjentów, z powodu niespełnienia najważniejszych kryteriów selekcji                            |              |
| Randomizacja                        | ogółem w procesie randomizacji uwzględniono 696 osób, w tym:<br>456 (66%) pacjentów z mutacją w efektorach HRR |              |
|                                     | 230 (100%)                                                                                                     | 226 (100%)   |
| Otrzymanie leczenia                 | 230 (100%)                                                                                                     | 226 (100%)   |
| Przedwczesne zakończenie leczenia   | 97 (42,2%*)                                                                                                    | 127 (56,2%*) |
| – progresja choroby                 | 61 (26,5%*)                                                                                                    | 101 (44,7%*) |
| – AEs                               | 24 (10,4%*)                                                                                                    | 13 (5,8%*)   |
| – wycofanie zgody pacjenta          | 10 (4,3%*)                                                                                                     | 8 (3,5%*)    |
| – decyzja badacza                   | 1 (0,4%*)                                                                                                      | 3 (1,3%*)    |
| – inne                              | 1 (0,4%*)                                                                                                      | 2 (0,9%*)    |
| Kontynuacja leczenia <sup>4</sup>   | 133 (57,8%*)                                                                                                   | 80 (35,4%*)  |
| Analiza skuteczności <sup>5</sup>   | 230 (100%)                                                                                                     | 226 (100%)   |
| Analiza bezpieczeństwa <sup>6</sup> | 230 (100%)                                                                                                     | 226 (100%)   |

1 rekrutację pacjentów do badania prowadzono w okresie od 21.12.2020 do 20.07.2023;

2 data zakończenia zbierania danych dla analizy opisywanej w publikacji Attard 2025;

3 wstępnym przesiewem dla *AMPLITUDE* objęto 5903 pacjentów – wykonano u nich badanie sekwencjonowania nowej generacji DNA tkanki guza [FoundationOne CDx; Foundation Medicine] lub surowicy [FoundationOne Liquid CDx; Foundation Medicine] albo DNA linii zarodkowej [Invitae Multi-Cancer Panel; Invitae] (w testowaniu wykorzystując wyniki testów wykonywanych w laboratorium centralnym) i uzyskano wiarygodne wyniki. U 1054 badanych osób wykryto obecność co najmniej jednej mutacji w genie HRR, zdefiniowanej w protokole (BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) i 665 spośród tych osób poddano pełnemu skryningowi. Dodatkowo, skryningiem objęto 321 osób, u których stwierdzono występowanie poszukiwanych mutacji innymi sposobami, w tym 235 osób, których kwalifikowano do prowadzonego przez tego samego sponsora prospektywnego badania *PREVALENCE*, oceniającego częstość

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

występowania defektów genów naprawy DNA u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, oraz 86 osób, u których zaakceptowano wyniki lokalnych testów;

4 kontynuacja leczenia w momencie DCO 07.01.2025;

5 w analizie skuteczności uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT, *intention-to-treat*);

6 w analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

### 14.2.2 Podgrupa z mutacją w efektorach HRR: wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna

Tabela 62. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *AMPLITUDE* – podgrupa z mutacją w efektorach HRR; NIR+AAP vs AAP+PBO.

| Parametr                                                              | Podgrupa efektorów HRR |                |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
|                                                                       | NIR+AAP, N=230         | AAP+PBO, N=226 |
| <b>Wiek</b>                                                           |                        |                |
| Mediana (zakres) [lata]                                               | 68 (41-88)             | 66 (40-92)     |
| <b>Rasa, n (%)</b>                                                    |                        |                |
| Biała                                                                 | 153 (66,5%)            | 159 (70,4%)    |
| Azjatycka                                                             | 57 (24,8%)             | 50 (22,1%)     |
| Czarna lub Afroamerykanie                                             | 13 (5,7%)              | 7 (3,1%)       |
| Inna                                                                  | 3 (1,3%)               | 4 (1,8%)       |
| Nie raportowano/nieznana                                              | 4 (1,7%)               | 6 (2,7%)       |
| <b>Region geograficzny, n (%)</b>                                     |                        |                |
| Europa                                                                | 107 (46,5%)            | 104 (46,0%)    |
| Azja                                                                  | 53 (23,0%)             | 47 (20,8%)     |
| Ameryka Północna                                                      | 32 (13,9%)             | 26 (11,5%)     |
| Pozostałe regiony                                                     | 38 (16,5%)             | 49 (21,7%)     |
| <b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</b>                                 |                        |                |
| 0                                                                     | 162 (70,4%)            | 147 (65,0%)    |
| 1                                                                     | 63 (27,4%)             | 77 (34,1%)     |
| 2                                                                     | 5 (2,2%)               | 2 (0,9%)       |
| <b>Wynik w skali Gleasona w momencie początkowej diagnozy, n (%)</b>  |                        |                |
| ≤7                                                                    | 34 (14,8%)             | 34 (15,0%)     |
| >7                                                                    | 187 (81,3%)            | 182 (80,5%)    |
| Nieznany                                                              | 9 (3,9%)               | 10 (4,4%)      |
| <b>Występowanie przerzutów w momencie początkowej diagnozy, n (%)</b> |                        |                |
| Bez przerzutów                                                        | 19 (8,3%)              | 20 (8,8%)      |
| Z przerzutami                                                         | 200 (87,0%)            | 201 (88,9%)    |
| Nieznane                                                              | 11 (4,8%)              | 5 (2,2%)       |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Parametr                                                                  | Podgrupa efektorów HRR |                |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
|                                                                           | NIR+AAP, N=230         | AAP+PBO, N=226 |
| <b>Wielkość zmian przerzutowych w momencie rozpoczęcia ADT, n (%)</b>     |                        |                |
| Wysoka objętość                                                           | 179 (77,8%)            | 178 (78,8%)    |
| Niska objętość                                                            | 51 (22,2%)             | 48 (21,2%)     |
| <b>Czas od rozpoczęcia ADT stosowanej w leczeniu choroby przerzutowej</b> |                        |                |
| Mediana (zakres) [mies.]                                                  | 2,27 (0,2-6,2)         | 2,30 (0,3-6,1) |
| <b>Rodzaj mutacji pojedynczego genu, n (%)</b>                            |                        |                |
| BRCA2                                                                     | 148 (64,3%)            | 144 (63,7%)    |
| BRCA1                                                                     | 25 (10,9%)             | 25 (11,1%)     |
| CHEK2                                                                     | –                      | –              |
| CDK12                                                                     | –                      | –              |
| FANCA                                                                     | –                      | –              |
| RAD54L                                                                    | 12 (5,2%)              | 6 (2,7%)       |
| PALB2                                                                     | 9 (3,9%)               | 13 (5,8%)      |
| BRIP1                                                                     | 9 (3,9%)               | 4 (1,8%)       |
| RAD51B                                                                    | 4 (1,7%)               | 5 (2,2%)       |
| Mutacje współwystępujące, w tym BRCA                                      | 18 (7,8%)              | 27 (11,9%)     |
| BRCA2/CHEK2                                                               | 5 (2,2%)               | 13 (5,8%)      |
| Mutacje współwystępujące, bez BRCA                                        | 5 (2,2%)               | 2 (0,9%)       |

### 14.2.3 Podgrupa z mutacją w efektorach HRR: wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego

Tabela 63. Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego zastosowane u pacjentów włączonych do badania *AMPLITUDE* – podgrupa z mutacją w efektorach HRR; NIR+AAP vs AAP+PBO.

| Leczenie                                                                      | Podgrupa efektorów HRR |                |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|
|                                                                               | NIR+AAP, N=230         | AAP+PBO, N=226 |
| Liczba pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie raka gruczołu krokowego | N = 230                | N = 226        |
| Prostatektomia lub radioterapia <sup>1</sup>                                  | 57 (24,8%)             | 48 (21,2%)     |
| – wyłącznie prostatektomia                                                    | 16 (7,0%)              | 13 (5,8%)      |
| – wyłącznie radioterapia                                                      | 33 (14,3%)             | 27 (11,9%)     |
| – prostatektomia i radioterapia                                               | 8 (3,5%)               | 8 (3,5%)       |
| Terapia deprywacji androgenów                                                 | 230 (100%)             | 226 (100%)     |
| – GnRHa                                                                       | 222 (96,5%)            | 208 (92,0%)    |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)































\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## 14.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 14.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2024).

Tabela 65. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

| Pytanie sygnalizujące                                                                                                                            | Możliwe odpowiedzi                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>                                                          |                                                                        |
| 1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?                                                                                               | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji   |
| 1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?                     | <u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji   |
| 1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?                    | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| <b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>                                        |                                                                        |
| 2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?                                              | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| 2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)                                                                                                                | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie                                         |
| 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?                                                         | tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji/                   |
| (Jeśli T/PT w 2.3a.)                                                                                                                             | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie                                         |
| 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?                                                              | tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji                    |
| (Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)                                                                                                                          | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>                                 |
| 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?                                          | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji                     |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Pytanie sygnalizujące                                                                                                                            | Możliwe odpowiedzi                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?                                             | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>              |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)                                                                                                                          | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?                            | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| 2.1b <sup>&amp;</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?                                          | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>              |
| 2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania? | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>              |
| (Jeśli dotyczy)                                                                                                                                  | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?                      | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| (Jeśli dotyczy)                                                                                                                                  | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?                                          | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| (Jeśli dotyczy)                                                                                                                                  | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?                       | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| (Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)                                                                                            | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?                                                   | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| <b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>                                       |                                                                                   |
| 3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?                   | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>              |
| (Jeśli N/PN/BI w 3.1.)                                                                                                                           | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie</u>                 |
| 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?                                                                       | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie</u>                                                 |
| (Jeśli N/PN w 3.2.)                                                                                                                              | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?                                                 | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| (Jeśli T/PT/BI w 3.3.)                                                                                                                           | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?                               | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| <b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>                                                      |                                                                                   |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?                                                                                    | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>              |
| 4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?                                                                        | <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>              |
| (Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)                                                                                                                    | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?                                 | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |
| (Jeśli T/PT/BI w 4.3.)                                                                                                                           | nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u> |
| 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?                                                    | <u>tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji</u>                                 |

| Pytanie sygnalizujące                                                                                                                                                      | Możliwe odpowiedzi                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Jeśli T/PT/BI w 4.4.)<br>4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?                             | nie dotyczy/tak/prawdopodobnie<br>tak/ <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji |
| <b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>                                                                           |                                                                                                |
| 5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy? | <u>tak</u> / <u>prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/ <u>nie</u> /brak informacji        |
| 5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego? | tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji       |
| 5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?                                            | tak/ <u>prawdopodobnie tak</u> / <u>prawdopodobnie nie</u> / <u>nie</u> /brak informacji       |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.  
 Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.  
 ^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;  
 & pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |      |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|------------------------------------------------|
| 1.1.                                | 1.2. | 1.3.    |                                                |
| T/PT/BI                             | T/PT | BI/N/PN | Niskie                                         |
| T/PT                                | T/PT | T/PT    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | T/PT | T/PT    | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI   | N/PN/BI | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI   | T/PT    | Wysokie                                        |
| Dowolna                             | N/PN | Dowolna | Wysokie                                        |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |       |       |       |       | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|------------------------------------------------|
| Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a. |       |       |       |       |                                                |
| 2.1a.                               | 2.2a. | 2.3a. | 2.4a. | 2.5a. | -                                              |
| Obydwe N/PN                         |       | ND    | ND    | ND    | Niskie                                         |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | N/PN  | ND    | ND    | Niskie                                         |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           |       | BI    | ND    | ND    | Pośrednie                                      |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące                         |                        |         |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|---------|---------|------------------------------------------------|
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                   | T/PT                   | ND      | ND      | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                   | T/PT                   | T/PT/BI | ND      | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI                                   | T/PT                   | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie                                        |
| Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.                            |                        |         |         |                                                |
| 2.6a.                                                       | 2.7a.                  |         |         | -                                              |
| T/PT                                                        | ND                     |         |         | Niskie                                         |
| N/PN/BI                                                     | N/PN                   |         |         | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                                                     | T/PT/BI                |         |         | Wysokie                                        |
| Ostateczna ocena                                            |                        |         |         |                                                |
| Ocena w części pierwszej                                    | Ocena w części drugiej |         |         | -                                              |
| Niskie                                                      | Niskie                 |         |         | Niskie                                         |
| Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie |                        |         |         | Pośrednie                                      |
| Wysokie w którejkolwiek części                              |                        |         |         | Wysokie                                        |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |         |         |         |         |           | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|------------------------------------------------|
| 2.1b.                               | 2.2b.   | 2.3b.   | 2.4b.   | 2.5b.   | 2.6b.     |                                                |
| N/PN                                | N/PN    | ND      | N/PN/ND | N/PN/ND | ND        | Niskie                                         |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | T/PT/ND | N/PN/ND | N/PN/ND | ND      | ND        | Niskie                                         |
| N/PN                                | N/PN    | ND      | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT      | Pośrednie                                      |
| N/PN                                | N/PN    | ND      | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT      | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | T/PT    | Pośrednie | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | T/PT    | Pośrednie | Pośrednie                                      |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | N/PN/BI | Dowolna |         |         | T/PT      | Pośrednie                                      |
| N/PN                                | N/PN    | ND      | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI   | Wysokie                                        |
| N/PN                                | N/PN    | ND      | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI   | Wysokie                                        |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | T/PT/ND | T/PT/BI | N/PN/ND | N/PN/BI | Wysokie   | Wysokie                                        |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | T/PT/ND | N/PN/ND | T/PT/BI | N/PN/BI | Wysokie   | Wysokie                                        |
| Co najmniej jedna T/PT/BI           | N/PN/BI | Dowolna |         |         | N/PN/BI   | Wysokie                                        |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |      |         |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------|---------|---------|------------------------------------------------|
| 3.1.                                | 3.2. | 3.3.    | 3.4.    |                                                |
| T/PT                                | ND   | ND      | ND      | Niskie                                         |
| N/PN/BI                             | T/PT | ND      | ND      | Niskie                                         |
| N/PN/BI                             | N/PN | N/PN    | ND      | Niskie                                         |
| N/PN/BI                             | N/PN | T/PT/BI | N/PN    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | N/PN | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie                                        |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |         |         |         |         | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|------------------------------------------------|
| 4.1.                                | 4.2.    | 4.3.    | 4.4.    | 4.5.    |                                                |
| N/PN/BI                             | N/PN    | N/PN    | ND      | ND      | Niskie                                         |
| N/PN/BI                             | N/PN    | T/PT/BI | N/PN    | ND      | Niskie                                         |
| N/PN/BI                             | N/PN    | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | N/PN    | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie                                        |
| N/PN/BI                             | BI      | N/PN    | ND      | ND      | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | BI      | T/PT/BI | N/PN    | ND      | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | BI      | T/PT/BI | T/PT/BI | N/PN    | Pośrednie                                      |
| N/PN/BI                             | BI      | T/PT/BI | T/PT/BI | T/PT/BI | Wysokie                                        |
| T/PT                                | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie                                        |
| Dowolna                             | T/PT    | Dowolna | Dowolna | Dowolna | Wysokie                                        |

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

| Odpowiedzi na pytania sygnalizujące |                        |      | Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego |
|-------------------------------------|------------------------|------|------------------------------------------------|
| 5.1.                                | 5.2.                   | 5.3. |                                                |
| T/PT                                | N/PN                   | N/PN | Niskie                                         |
| N/PN/BI                             | N/PN                   | N/PN | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | N/PN                   | BI   | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI                     | N/PN | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | BI                     | BI   | Pośrednie                                      |
| Dowolna                             | Co najmniej jedna T/PT |      | Wysokie                                        |

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

### 14.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

| Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul> |
| Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>                              |
| Punkty można odjąć gdy:                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>                                          |

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 14.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality Assessment Tool for Case Series Studies*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 9 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2021*).

Tabela 73. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

| Nr | Kryteria                                                                               | Tak | Nie | Inne (CD, NR, NA) |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------|
| 1. | Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?                                     |     |     |                   |
| 2. | Czy populacja badania została jasno i w pełni opisana, włącznie z definicją przypadku? |     |     |                   |
| 3. | Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?                     |     |     |                   |
| 4. | Czy uczestnicy byli porównywalni ( <i>comparable</i> )?                                |     |     |                   |
| 5. | Czy interwencja została jasno opisana?                                                 |     |     |                   |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Nr | Kryteria                                                                                                                                                                                                  | Tak | Nie | Inne (CD, NR, NA) |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------|
| 6. | Czy miary wyników były jasno zdefiniowane, zwalidowane, wiarygodne i wdrożone w sposób spójny ( <i>clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently</i> ) u wszystkich uczestników badania? |     |     |                   |
| 7. | Czy długość okresu obserwacji była odpowiednia?                                                                                                                                                           |     |     |                   |
| 8. | Czy metody statystyczne zostały dobrze opisane?                                                                                                                                                           |     |     |                   |
| 9. | Czy wyniki zostały dobrze opisane?                                                                                                                                                                        |     |     |                   |

Ocena jakości (Dobra, Umiarkowana, Słaba);

Dodatkowe komentarze (jeśli ocena „Słaba”, proszę podać powód);

CD – nie można określić; NA – nie dotyczy; NR – brak danych.

### 14.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Tabela 74. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

| Dobór pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*</li> <li>▪ w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</li> <li>▪ wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>                                                                                                                                              |
| 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*</li> <li>▪ dobrani w inny sposób</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad*</li> <li>▪ spontaniczne raportowanie</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ nie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Czynniki zakłócające                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*</li> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</li> </ul> |
| Ocena efektów zdrowotnych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*</li> <li>▪ łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>)*</li> <li>▪ spontaniczne zgłoszenia pacjentów</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</li> <li>▪ nie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*</li> <li>▪ odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie &lt; ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania</li> <li>▪ nie podano</li> </ul>      |

Tabela 75. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

| Dobór pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. &gt; 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*</li> <li>▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Reprezentatywność grupy klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*</li> <li>▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona</li> <li>▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej</li> <li>▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*</li> <li>▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak choroby w wywiadzie*</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> |
| Czynniki zakłócające                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*</li> <li>▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ekspozycja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*</li> <li>▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia</li> <li>▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna</li> <li>▪ brak opisu</li> </ul> <p>2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tak*</li> <li>▪ nie</li> </ul> <p>3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*</li> <li>▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi</li> <li>▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

### 14.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w

następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączania badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 76. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

| Lp. | Pytanie                                                                                | Składowe pytania                                               |                                                                                                            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                        | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>                                                         |
| 1.  | Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? | –                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> </ul> |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Lp. | Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i>                                                                                                                                                                                                                        | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|     | <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)<br><br>Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.                                                                                                            |
| 2.  | Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?<br><br><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i> | Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:<br><br>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć<br><br>strategia wyszukiwania<br><br>kryteria włączenia i wykluczenia<br><br>ocena ryzyka błędu systematycznego | Składowe dla <i>partial yes</i> oraz:<br><br>protokół jest zarejestrowany i zawiera:<br><br>plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana<br><br>plan badania przyczyn heterogeniczności<br><br>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu                                                                                                                                             |
| 3.  | Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?<br><br><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>                                                                                                                                                                                                | –                                                                                                                                                                                                                                                                                     | W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:<br><br>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT<br><br>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT<br><br>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT                                                                                                                                                                            |
| 4.  | Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?<br><br><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>                                                                                                                                                                                                                                                          | Spełnione wszystkie z poniższych:<br><br>przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)<br><br>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania<br><br>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania    | Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:<br><br>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań<br><br>przeszukano rejestry badań klinicznych<br><br>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny<br><br>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†<br><br>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu |
| 5.  | Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?<br><br><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>                                                                                                                                                                                                                                                   | –                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Spełniona jedna z poniższych:<br><br>$\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone<br><br>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\% \dagger$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę         |

| Lp. | Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Składowe pytania                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i>                                                                                                                                                                                                                 | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>                                                                                                                                                                                                                                     |
| 6.  | Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?<br><i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>                                                                                                                                                                               | –                                                                                                                                                                                                                                                                              | Spełniona jedna z poniższych:<br>≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic<br><br>1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%† |
| 7.  | Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?<br><i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>                                                                                                                             | przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu                                                                                                                                                                                 | uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań                                                                                                                                                                                                                      |
| 8.  | Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?<br><i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>                                                                                                                                                            | Opisano wszystkie z poniższych:<br>• populacja<br>• interwencja<br>• komparatory<br>• punkty końcowe<br>metodykę badań ( <i>studies design</i> )                                                                                                                               | Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^:<br>szczegółowo populację<br>szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne)<br>warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> )<br>ramy czasowe okresu obserwacji  |
| 9.  | Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?<br><i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i> | <b>RCTs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ocena RoB wynikającego z:<br>nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> )<br>oraz<br>braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności) | Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:<br>nieprawidłowej techniki randomizacji<br>oraz<br>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych                                                                                            |
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>nie-RCT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ocena RoB wynikającego z:<br>obecności czynników zakłócających<br>oraz<br>błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )                                                                                                                                         | Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z:<br>metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych<br>oraz<br>selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych                                                   |
| 10. | Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?<br><i>Did the review authors report on the sources of funding for individual studies included in the review?</i>                                                                                                                | –                                                                                                                                                                                                                                                                              | podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach                                                                                                                                                       |
| 11. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>RCTs</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Lp. | Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Składowe pytania                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | –                                                              | Spełnione wszystkie z poniższych:<br>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie<br>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi<br>zbadano przyczyny heterogeniczności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                | <b>nie-RCT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|     | Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?<br><i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>                                                                                                | –                                                              | Spełnione wszystkie z poniższych:<br>przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie<br>zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi<br>dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających<br>przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań |
| 12. | Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych?<br><i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i> | –                                                              | przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB<br>lub<br>autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 13. | Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB?<br><i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>                                                                                                                                           | –                                                              | do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB<br>lub<br>jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 14. | Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą</u> heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?<br><i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>                                                                                    | –                                                              | brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu<br>lub<br>w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Lp. | Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Składowe pytania                                               |                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u><br><i>for partial yes</i> | dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u><br><i>for yes</i>                                                                                                                                                                      |
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                | heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu                                                                                                                                             |
| 15. | Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu?<br><i>If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i> | –                                                              | wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu                                    |
| 16. | Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS?<br><i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>                                                                                                                            | –                                                              | autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów<br>lub<br>autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów |

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

### 14.3.6 Kwestionariusz FACT-G

Kwestionariusz FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) jest podstawowym narzędziem do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z chorobą nowotworową. Służy do pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z różnymi typami nowotworów. Jest to uniwersalna (General) wersja, którą można stosować w różnych populacjach onkologicznych. Skala ocenia wpływ nowotworu i leczenia na codzienne funkcjonowanie i samopoczucie pacjenta, koncentrując się na czterech głównych domenach (podskalach): 1. Samopoczucie fizyczne (*Physical Well-Being*, PWB), 2. Samopoczucie społeczne i rodzinne (*Social/Family Well-Being*, SWB), 3. Samopoczucie emocjonalne (*Emotional Well-Being*, EWB), 4. Samopoczucie funkcjonalne (*Functional Well-Being*, FWB).

Skala FACT-G składa się z 27 pytań. Każde pytanie jest oceniane na 5-stopniowej (0–4) skali Likerta: 0 (Wcale nie), 1 (Trochę), 2 (Umiarkowanie), 3 (Dość mocno), 4 (Bardzo mocno). Całkowity wynik FACT-G

(*Total Score*) wynosi od 0 do 108. Wiele pytań jest ocenianych odwrotnie, aby wyższe wyniki wskazywały na lepszą jakość życia (sposób punktacji zamieszczono w tabeli na końcu rozdziału).

Wyższy całkowity wynik na skali FACT-G (zbliżony do 108) oraz wyższe wyniki w poszczególnych podskalach (PWB, SWB, EWB, FWB) oznaczają lepszą jakość życia, lepsze samopoczucie i lepsze funkcjonowanie pacjenta (*FACT-G\_v4 2025*).

Poniżej przedstawiono pytania kwestionariusza FACT-G (wersja 4).

#### FACT-G (Wersja 4) — Kwestionariusz jakości życia

Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, zgodnie z tym, jak dotyczyło to Pani/Pana w ciągu ostatnich 7 dni.

#### DOBROSTAN FIZYCZNY (*physical well-being*)

| Nr  | Treść pytania                                                                  | Wcale (0) | Trochę (1) | Nieco (2) | Dość (3) | Bardzo (4) |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| GP1 | Brakuje mi energii                                                             |           |            |           |          |            |
| GP2 | Mam nudności                                                                   |           |            |           |          |            |
| GP3 | Z powodu mojego stanu fizycznego mam trudności z zaspokajaniem potrzeb rodziny |           |            |           |          |            |
| GP4 | Odczuwam ból                                                                   |           |            |           |          |            |
| GP5 | Dokuczają mi skutki uboczne leczenia                                           |           |            |           |          |            |
| GP6 | Czuję się chory/a                                                              |           |            |           |          |            |
| GP7 | Jestem zmuszony/a spędzać czas w łóżku                                         |           |            |           |          |            |

#### DOBROSTAN SPOŁECZNY/RODZINNY (*social/family well-being*)

| Nr  | Treść pytania                                                               | Wcale (0) | Trochę (1) | Nieco (2) | Dość (3) | Bardzo (4) |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| GS1 | Czuję się blisko z przyjaciółmi                                             |           |            |           |          |            |
| GS2 | Otrzymuję wsparcie emocjonalne od rodziny                                   |           |            |           |          |            |
| GS3 | Otrzymuję wsparcie od przyjaciół                                            |           |            |           |          |            |
| GS4 | Moja rodzina zaakceptowała moją chorobę                                     |           |            |           |          |            |
| GS5 | Jestem zadowolony/a z komunikacji w rodzinie na temat mojej choroby         |           |            |           |          |            |
| GS6 | Czuję się blisko z partnerem (lub osobą, która jest moim głównym wsparciem) |           |            |           |          |            |
| GS7 | Jestem zadowolony/a ze swojego życia seksualnego                            |           |            |           |          |            |

Uwaga: Pytanie GS7 dotyczy satysfakcji z życia seksualnego. Jeśli wolisz nie odpowiadać, pozostaw puste i przejdź dalej.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

**DOBROSTAN EMOCJONALNY (*emotional well-being*)**

| Nr  | Treść pytania                                         | Wcale (0) | Trochę (1) | Nieco (2) | Dość (3) | Bardzo (4) |
|-----|-------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| GE1 | Czuję się smutny/a                                    |           |            |           |          |            |
| GE2 | Jestem zadowolony/a z tego, jak radzę sobie z chorobą |           |            |           |          |            |
| GE3 | Tracę nadzieję w walce z chorobą                      |           |            |           |          |            |
| GE4 | Czuję się zdenerwowany/a                              |           |            |           |          |            |
| GE5 | Martwię się, że umrę                                  |           |            |           |          |            |
| GE6 | Martwię się, że mój stan się pogorszy                 |           |            |           |          |            |

**DOBROSTAN FUNKCJONALNY (*functional well-being*)**

| Nr  | Treść pytania                                              | Wcale (0) | Trochę (1) | Nieco (2) | Dość (3) | Bardzo (4) |
|-----|------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| GF1 | Jestem w stanie pracować (w tym prace w domu)              |           |            |           |          |            |
| GF2 | Moja praca (w tym prace w domu) daje mi satysfakcję        |           |            |           |          |            |
| GF3 | Potrafię cieszyć się życiem                                |           |            |           |          |            |
| GF4 | Pogodziłem/am się z chorobą                                |           |            |           |          |            |
| GF5 | Dobrze śpiam                                               |           |            |           |          |            |
| GF6 | Cieszę się rzeczami, które zwykle sprawiają mi przyjemność |           |            |           |          |            |
| GF7 | Jestem zadowolony/a z jakości mojego życia w tej chwili    |           |            |           |          |            |

Na podstawie strony internetowej [www.facit.org/measures/fact-g](http://www.facit.org/measures/fact-g).

**Wytyczne dotyczące punktacji FACT-G (wersja 4)**

Instrukcje:\*

1. Zanotuj odpowiedzi w kolumnie „odpowiedź na pytanie”. Jeśli brak odpowiedzi, oznacz „X”.
2. Wykonaj odwrócenia (*reversals*) tam, gdzie wskazano, i zsumuj poszczególne pytania, aby uzyskać wynik.
3. Pomnóż sumę wyników pytań przez liczbę pytań w podskali, a następnie podziel przez liczbę pytań, na które udzielono odpowiedzi. W ten sposób otrzymasz wynik podskali.
4. Dodaj wyniki pytań z podskali, aby uzyskać całkowity wynik FACT-G. Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia (QoL).

| Podskala                                                                                          | Nr pyt. | Odwrócić? | Odpowiedź | Wynik |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-----------|-------|--|
| <b>DOBROSTAN FIZYCZNY</b><br><i>(physical well-being)</i><br><b>(PWB)</b><br>Zakres punktów: 0-28 | GP1     | 4         | —         | =     |  |
|                                                                                                   | GP2     | 4         | —         | =     |  |
|                                                                                                   | GP3     | 4         | —         | =     |  |
|                                                                                                   | GP4     | 4         | —         | =     |  |
|                                                                                                   | GP5     | 4         | —         | =     |  |
|                                                                                                   | GP6     | 4         | —         | =     |  |
|                                                                                                   | GP7     | 4         | —         | =     |  |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

|                                                                                                                      |                                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|---|---|----------------------|----------------------|
|                                                                                                                      | Suma wyników poszczególnych pozycji:                                                                      |     |   |   |   |                      |                      |
|                                                                                                                      | Pomnóż przez 7:                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |
|                                                                                                                      | Podziel przez liczbę odpowiedzi na pytania:                                                               |     |   |   |   |                      | = wynik podskali PWB |
| <b>DOBROSTAN SPOŁECZNY/RODZINNY</b><br><i>(social/family well-being)</i><br><b>(SWB)</b><br><br>Zakres punktów: 0-28 | GS1                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GS2                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GS3                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GS4                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GS5                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GS6                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GS7                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | Suma wyników poszczególnych pozycji:                                                                      |     |   |   |   |                      |                      |
|                                                                                                                      | Pomnóż przez 7:                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |
|                                                                                                                      | Podziel przez liczbę odpowiedzi na pytania:                                                               |     |   |   |   |                      | = wynik podskali SWB |
|                                                                                                                      | <b>DOBROSTAN EMOCJONALNY</b><br><i>(emotional well-being)</i><br><b>(EWB)</b><br><br>Zakres punktów: 0-24 | GE1 | 4 | – |   | =                    |                      |
| GE2                                                                                                                  |                                                                                                           | 0   | + |   | = |                      |                      |
| GE3                                                                                                                  |                                                                                                           | 4   | – |   | = |                      |                      |
| GE4                                                                                                                  |                                                                                                           | 4   | – |   | = |                      |                      |
| GE5                                                                                                                  |                                                                                                           | 4   | – |   | = |                      |                      |
| GE6                                                                                                                  |                                                                                                           | 4   | – |   | = |                      |                      |
| Suma wyników poszczególnych pozycji:                                                                                 |                                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |
| Pomnóż przez 6:                                                                                                      |                                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |
| Podziel przez liczbę odpowiedzi na pytania:                                                                          |                                                                                                           |     |   |   |   | = wynik podskali EWB |                      |
| <b>DOBROSTAN FUNKCJONALNY</b><br><i>(funkcjonal well-being)</i><br><b>(FWB)</b><br><br>Zakres punktów: 0-28          | GF1                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GF2                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GF3                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GF4                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GF5                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GF6                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | GF7                                                                                                       | 0   | + |   | = |                      |                      |
|                                                                                                                      | Suma wyników poszczególnych pozycji:                                                                      |     |   |   |   |                      |                      |
|                                                                                                                      | Pomnóż przez 7:                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |
|                                                                                                                      | Podziel przez liczbę odpowiedzi na pytania:                                                               |     |   |   |   |                      | = wynik podskali FWB |
|                                                                                                                      | CAŁKOWITY WYNIK: Zakres punktów: 0-108                                                                    |     |   |   |   |                      |                      |
| wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB = całkowity wynik FACT-G (FACT-G Total score)                          |                                                                                                           |     |   |   |   |                      |                      |

\* Dodatkowe wskazówki można znaleźć w wytycznych dotyczących administracji i punktacji w podręczniku lub na stronie [www.facit.org](http://www.facit.org).

### 14.3.7 Kwestionariusz FACT-P

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*), to 39-elementowy kwestionariusz dotyczący funkcjonalnej oceny terapii nowotworów, specyficznej dla raka gruczołu krokowego. Składa się z 5 domen, oceniających jakość życia w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu.

Skala FACT-P składa się z 39 pytań. Każdy element może zostać oceniony w skali od 0 do 4 punktów. Narzędzie to należy do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), w których stosuje się liczne podskale, odpowiadające objawom towarzyszącym różnym chorobom. Pierwsze 4 domeny stanowią ocenę według wersji ogólnej kwestionariusza (FACT-G, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–General*), natomiast piąta domena jest typowa dla chorób nowotworowych (Stone 2008). W pytaniach dotyczących dolegliwości związanych z rakiem gruczołu krokowego wyróżniono skalę związaną z symptomami choroby (PCS, ang. *prostate cancer symptoms*) oraz towarzyszącym jej bólem (PRS, ang. *pain-related score*). Wynik oceny za pomocą narzędzia FACT-P zawiera się w przedziale od 0 do 156 punktów. Wyższa ocena wyniku w formie punktacji wskazuje na lepszą jakość życia (FACT-P\_v4 2025).

Poniżej przedstawiono pytania piątej, dodatkowej domeny kwestionariusza FACT-P (wersja 4). Pierwsze cztery domeny zawierają się w opisie kwestionariusza FACT-G.

#### FACT-P (Wersja 4) — Kwestionariusz jakości życia

Proszę zakreślić lub zaznaczyć jedną liczbę w każdym wierszu, zgodnie z tym, jak dotyczyło to Pana w ciągu ostatnich 7 dni.

#### PODSKALA RAKA PROSTATY (*prostate cancer subscale*)

| Nr | Treść pytania                                    | Wcale (0) | Trochę (1) | Nieco (2) | Dość (3) | Bardzo (4) |
|----|--------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| C2 | Chudnę                                           |           |            |           |          |            |
| C6 | Mam dobry apetyt                                 |           |            |           |          |            |
| P1 | Odczuwam bóle, które mi dokuczają                |           |            |           |          |            |
| P2 | Są pewne części ciała, w których odczuwam ból    |           |            |           |          |            |
| P3 | Ból uniemożliwia mi robienie tego, co chcę robić |           |            |           |          |            |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

|     |                                                             |  |  |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| P4  | Jestem zadowolony z obecnego poziomu komfortu               |  |  |  |  |  |
| P5  | Czuję się jak mężczyzna                                     |  |  |  |  |  |
| P6  | Mam problemy z wypróżnianiem                                |  |  |  |  |  |
| P7  | Mam trudności z oddawaniem moczu                            |  |  |  |  |  |
| BL2 | Oddaję mocz częściej niż zwykle                             |  |  |  |  |  |
| P8  | Moje problemy z oddawaniem moczu ograniczają moją aktywność |  |  |  |  |  |
| BL5 | Jestem w stanie uzyskać i utrzymać erekcję                  |  |  |  |  |  |

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące oceny punktacji kwestionariusza FACT-P dla domeny oceniającej raka prostaty (PCS). Wytyczne oceny skali FACT-G (zawierającej się w pierwszych czterech domenach kwestionariusza FACT-P) zaprezentowano w poprzednim rozdziale, dotyczącym kwestionariusza FACT-G).

| Wytyczne dotyczące punktacji FACT-P (wersja 4)                                                                                                                            |                                             |           |   |           |       |                     |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|---|-----------|-------|---------------------|--|
| Instrukcje:*                                                                                                                                                              |                                             |           |   |           |       |                     |  |
| 1. Zanotuj odpowiedzi w kolumnie „odpowiedź na pytanie”. Jeśli brak odpowiedzi, oznacz „X”.                                                                               |                                             |           |   |           |       |                     |  |
| 2. Wykonaj odwrócenia ( <i>reversals</i> ) tam, gdzie wskazano, i zsumuj poszczególne pytania, aby uzyskać wynik.                                                         |                                             |           |   |           |       |                     |  |
| 3. Pomnóż sumę wyników pytań przez liczbę pytań w podskali, a następnie podziel przez liczbę pytań, na które udzielono odpowiedzi. W ten sposób otrzymasz wynik podskali. |                                             |           |   |           |       |                     |  |
| 4. Dodaj wyniki pytań z podskali, aby uzyskać całkowity wynik FACT-G. Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia (QoL).                                                     |                                             |           |   |           |       |                     |  |
| Podskala                                                                                                                                                                  | Nr pyt.                                     | Odwrócić? |   | Odpowiedź | Wynik |                     |  |
| PODSKALA RAKA PRO-<br>STATY<br>( <i>prostate cancer subscale</i> )<br>(PCS)<br><br>Zakres punktów: 0-28                                                                   | C2                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | C6                                          | 0         | + |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P1                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P2                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P3                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P4                                          | 0         | + |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P5                                          | 0         | + |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P6                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P7                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | BL2                                         | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | P8                                          | 4         | — |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | BL5                                         | 0         | + |           | =     |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | Suma wyników poszczególnych pozycji:        |           |   |           |       |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | Pomnóż przez 12:                            |           |   |           |       |                     |  |
|                                                                                                                                                                           | Podziel przez liczbę odpowiedzi na pytania: |           |   |           |       |                     |  |
|                                                                                                                                                                           |                                             |           |   |           |       | = wynik podskali PC |  |
| WYNIK FACT-P Trial Outcome Index (TOI): Zakres punktów: 0-104                                                                                                             |                                             |           |   |           |       |                     |  |

wynik PWB + wynik FWB + wynik PCS = wynik FACT-P TOI

CAŁKOWITY WYNIK FACT-G: *Zakres punktów: 0-108*

wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB = całkowity wynik FACT-G (*FACT-G Total score*)

CAŁKOWITY WYNIK FACT-P: *Zakres punktów: 0-156*

wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB + wynik PCS = całkowity wynik FACT-P (*FACT-P Total score*)

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## 14.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które kwalifikowałoby się do włączenia do analizy jako przegląd systematyczny spełniający przyjęte kryteria włączenia.

## 14.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### Attard 2025 (badanie AMPLITUDE)

Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Özgüroğlu M, Pereira de Santana Gomes AJ, Vianna K, Luo H, Gotto GT, Cheng HH, Kim W, Varela CR, Schaeffer D, Kramer K, Li S, Baron B, Shen F, Mundle SD, McCarthy SA, Olmos D, Chi KN, Rathkopf DE. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2025. DOI:10.1038/s41591-025-03961-

### Rathkopf 2025 (doniesienie konferencyjne)

Rathkopf DE, Agarwal N, Graff JN, Sandhu SK, Efstathiou E, Ozguroglu M, Gomes AJPDS, Vianna KM, Luo H, Gotto GT, Cheng HH, Varela CR, Gries KS, Baron B, Shen F, Mundle SD, McCarthy SA, Olmos D, Chi KN, Attard G. LBA91 Patient (pt) reported outcomes (PROs) from AMPLITUDE, a randomized placebo-controlled phase III trial of niraparib (NIRA) and abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) with homologous recombination repair mutations (HRRm). *Annals of Oncology*. 2025;36:S1747-S1748. doi:10.1016/jannonc.2025.09.107

### CSR 2026



## 14.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Basch E, Miladinovic B, Lopez-Gitlitz A, Chi KN. Apalutamide plus Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Analysis of Pain and Fatigue in the Phase 3 TITAN Study. *J Urol* 2021; 206(4):914-923. DOI:10.1097/JU.0000000000001841

Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Cella D, Basch E, Miladinovic B, Dearden L, Deprince K, Naini V, Lopez-Gitlitz A, Chi KN. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(11):1518-1530. DOI:10.1016/S1473-2045(19)30620-5

Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Yamada S, Haas GP, Stenzl A. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(15):1616-1622. DOI:10.1200/JCO.22.00193

Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, Villers A, Alekseev B, Petrylak DP, Szmulewitz RZ, Alcaraz A, Shore ND, Holzbeierlein J, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Haas GP, Gourgioiti G, El-Chaar N, Stenzl A. The Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Oligometastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of ARCHES. *Eur Urol* 2023; 84(2):229-241. DOI:10.1016/j.eururo.2023.04.002

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w której przeprowadzono ocenę punktów końcowych raportowanych przez pacjenta - wyników narzędzi oceny bólu oraz zmęczenia; wyniki nie były analizowane w populacji pacjentów z mutacją genów BRCA, więc nie zostały wykorzystane w planowanym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w której przeprowadzono ocenę punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (ocena jakości życia); wyniki nie były analizowane w populacji pacjentów z mutacją genów BRCA, więc nie zostały wykorzystane w planowanym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono końcowe wyniki oceny OS oraz uaktualnione wyniki oceny rPFS

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych pod względem liczby przerzutów

### Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

Armstrong AJ, Petrylak DP, Shore ND, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Gomez-Veiga F, Croitoru R, Wu R, Kalac M, Tang Y, Stenzl A, Azad AA. ARCHES 5-year Survival with Enzalutamide Plus Androgen-deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients. *Eur Urol* 2026. DOI:10.1016/j.eururo.2025.12.021

Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Lee HJ, Haas GP, Stenzl A. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol* 2021; 205(5):1361-1371. DOI:10.1097/JU.0000000000001568

Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(32):2974-2986. DOI:10.1200/JCO.19.00799

Attard G, Murphy L, Clarke NW, Sachdeva A, Jones C, Hoyle A, Cross W, Jones RJ, Parker CC, Gillissen S, Cook A, Brawley C, Gilson C, Rush H, Abdel-Aty H, Amos CL, Murphy C, Chowdhury S, Malik Z, Russell JM, Parkar N, Pugh C, Diaz-Montana C, Pezaro C, Grant W, Saxby H, Pedley I, O'Sullivan JM, Birtle A, Gale J, Srihari N, Thomas C, Tanguay J, Wagstaff J, Das P, Gray E, Alzouebi M, Parikh O, Robinson A, Montazeri AH, Wylie J, Zarkar A, Cathomas R, Brown MD, Jain Y, Dearnaley DP, Mason MD, Gilbert D, Langley RE, Millman R, Matheson D, Sydes MR, Brown LC, Parmar MKB, James ND. Abiraterone acetate plus prednisolone with or without enzalutamide for patients with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy: final results from two randomised phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet Oncol* 2023; 24(5):443-456. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00148-1

Azad AA, Armstrong AJ, Alcaraz A, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Lee HJ, Haas GP, Stenzl A. Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25(2):274-282. DOI:10.1038/s41391-021-00436-y

Azad AA, Petrylak DP, Iguchi T, Shore ND, Villers A, Gomez-Veiga F, Alcaraz A, Alekseev B, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Rosbrook B, Ma J, Zohren F, El-Chaar NN, Haas GP, Stenzl A, Armstrong AJ. Enzalutamide and Prostate-Specific Antigen Levels in Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the ARCHES Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2025; 8(5):e258751. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.8751

Baciarello G, Özgüroğlu M, Mundle S, Leitz G, Richarz U, Hu P, Feyereabend S, Matsubara N, Chi KN, Fizazi K. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer* 2022; 162:56-64. DOI:10.1016/j.ejca.2021.11.026

Bastos DA, Soares A, Schutz FAB, Cronemberger E, de Almeida Luz M, Martins SPDS, Muniz DQB, Cárcano FM, Smaletz O, Peixoto FA, Gomes AJ, Cruz FM, Franke FA, Herchenhorn D, Gidekel R, Werutsky G, Rebellatto TF, Gomes de Jesus R, Souza VC, Fay AP, Maluf FC. Androgen Receptor Pathway Inhibitor Therapy for Advanced Prostate Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2025; 8(1):e2454253. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.54253

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki dodatkowej oceny OS po 5 latach obserwacji w ramach badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki analizy w podgrupach wyróżnionych pod względem umiejscowienia przerzutów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT STAMPEDE (NCT00268476); porównanie ENZ+ADT+AAP vs AAP+ADT vs ADT w populacji chorych na przerzutowego raka prostaty rozpoczynających terapię ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; publikacja przedstawiała wyniki 2 badań prowadzonych w ramach protokołu STAMPEDE, oceniających schematy ENZ+AAP+ADT oraz AAP+ADT, w porównaniu do standardowej terapii i ADT.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny w podgrupach chorych wyróżnionych względem wcześniejszego leczenia, wielkości zmian nowotworowych, oraz ryzyka progresji choroby

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny dodatkowej analizy post-hoc, mającej na celu analizę związku skuteczności terapii ze zmniejszeniem stężenia PSA w trakcie badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy post-hoc, w ramach której analizowano wpływ obecności przerzutów trzewnych na skuteczność ocenianego leczenia w 4-letnim okresie obserwacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LACOG-0415 (NCT02867020); APA+ADT vs AAP+ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy, oceniającej wpływ ocenianego leczenia na jakość życia pacjentów

Bossi A, Foulon S, Maldonado X, Sargos P, MacDermott R, Kelly P, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Salem N, Calabro F, Berdah JF, Hasbini A, Silva M, Boustani J, Ribault H, Fizazi K. Efficacy and safety of prostate radiotherapy in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2024; 404(10467):2065-2076. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01865-8

Carles J, Tombal B, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Montesa Pino Á, Méndez-Vidal MJ, Rodríguez-Vida A, Castellano D, Borrega P, Adorjan P, Moretones C, Dissanayake M, Smith MR. Age-related Efficacy and Safety of Darolutamide Plus Androgen-deprivation Therapy and Docetaxel in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Subgroup Analysis of the Phase 3 ARASENS Trial. *Eur Urol Oncol* 2025. DOI:10.1016/j.euo.2025.10.001

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1):13-24. DOI:10.1056/NEJMoa1903307

Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez A, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Brookman-May S, Mundle SD, McCarthy SA, Larsen JS, Sun W, Bevans KB, Zhang K, Bandyopadhyay N, Agarwal N. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(20):2294-2303. DOI:10.1200/JCO.20.03488

Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, Ye Z, Keam B, Damião R, Li T, McQuarrie K, Jia B, De Porre P, Martin J, Todd MB, Fizazi K. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(2):194-206. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30911-7

Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, Chung BH, Given RW, Pereira de Santana Gomes AJ, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Uemura H, Ye D, Brookman-May SD, Londhe A, Bhaumik A, Mundle SD, Larsen JS, McCarthy SA, Chi KN. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol* 2023; 34(5):477-485. DOI:10.1016/j.annonc.2023.02.009

Chung BH, Huang J, Uemura H, Choi YD, Ye ZQ, Suzuki H, Kang TW, He DL, Joung JY, Brookman-May SD, McCarthy S, Bhaumik A, Singh A, Mundle S, Chowdhury S, Agarwal N, Ye DW, Chi KN, Uemura H. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer: final analysis of the Asian subpopulation in the TITAN trial. *Asian J Androl* 2023; 25(6):653-661. DOI:10.4103/aja.202320

Chung BH, Huang J, Ye ZQ, He DL, Uemura H, Arai G, Kim CS, Zhang YY, Koroki Y, Jeong S, et al. Apalutamide for patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer in East Asia: a subgroup analysis of the TITAN trial. *Asian journal of andrology* 2022; 24(2):161-166. DOI:10.4103/aja.aja\_64\_21

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskunas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McLennett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(2):121-131. DOI:10.1056/NEJMoa1903835

Feyerabend S, Saad F, Perualila NJ, Van Sanden S, Diels J, Ito T, De Porre P, Fizazi K. Adjusting Overall Survival Estimates for Treatment Switching in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer: Results from the

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT PEACE-1 (NCT01957436); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki zarówno w całej ocenianej populacji, jak również w populacji z małym rozsianiem choroby przerzutowej (ang. low-volume metastatic disease)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wieku (<75 lat, 75 lat lub więcej)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; publikacja przedstawia główne wyniki badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; publikacja prezentuje wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki oceny punktów końcowych dotyczących jakości życia, raportowanych przez pacjentów (PROs)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w której przeprowadzono ocenę zmian zawartości antygenu specyficznego dla stercza (PSA) i związku tych zmian z przeżyciem całkowitym i innymi ocenianymi w badaniu punktami końcowymi; takie analizy nie były przedmiotem oceny niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w której przeprowadzono ocenę punktów końcowych w podgrupie pacjentów azjatyckich - taka analiza nie była przedmiotem oceny prowadzonej w ramach niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w której przeprowadzono ocenę punktów końcowych w podgrupie pacjentów azjatyckich - taka analiza nie była przedmiotem oceny prowadzonej w ramach niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ENZAMET (NCT02446405); ENZO+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała główne wyniki badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich

- LATITUDE Study. Target Oncol 2019; 14(6):681-688. DOI:10.1007/s11523-019-00685-x
- Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, Tombal B, Supiot S, Berthold D, Ronchin P, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Berdah JF, Hasbini A, Silva M, Thiery-Vuillemin A, Latorzeff I, Mourey L, Laguerre B, Abadie-Lacourtoisie S, Martin E, El Kouri C, Escande A, Rosello A, Magne N, Schlurmann F, Priou F, Chand-Fouche ME, Freixa SV, Jamaluddin M, Rieger I, Bossi A. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. Lancet 2022; 399(10336):1695-1707. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00367-1
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2017; 377(4):352-360. DOI:10.1056/NEJMoa1704174
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Suler G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(5):686-700. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30082-8
- Fukasawa S, Suzuki H, Kawaguchi K, Noguchi H, Enjo K, Tran N, Todd M, Fizazi K, Matsubara N. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: a subgroup analysis of LATITUDE, a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. Jpn J Clin Oncol 2018; 48(11):1012-1021. DOI:10.1093/jjco/hyy129
- Fukuokaya W, Mori K, Urabe F, Igarashi T, Yanagisawa T, Tsuzuki S, Honda M, Miki K, Kimura T. Bone-Modifying Agents in Patients With High-Risk Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer Treated With Abiraterone Acetate. JAMA Netw Open 2024; 7(3):e242467. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.2467
- Fukuokaya W, Mori K, Yanagisawa T, Urabe F, Rajwa P, Briganti A, Shariat SF, Matsubara N, Kimura T, Hirakawa A. Tumor burden and heterogeneous treatment effect of apalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. Cancer 2025; 131(7):e35819. DOI:10.1002/cncr.35819
- Fukuokaya W, Yanagisawa T, Mori K, Urabe F, Rajwa P, Briganti A, Shariat SF, Kimura T. Radiographic Progression Without Corresponding Prostate-specific Antigen Progression in Patients with Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Receiving Apalutamide: Secondary Analysis of the TITAN Trial. Eur Urol Oncol 2025; 8(2):263-269. DOI:10.1016/j.euo.2024.04.009
- Gomez-Veiga F, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Azad AA, Iguchi T, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Rosbrook B, Zohren F, Ma J, Haas GP, Stenzl A, Armstrong AJ. Clinical Outcomes of Enzalutamide in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in Patients Aged <75 and ≥75 Years: ARCHES Post Hoc Analysis. Eur Urol Oncol 2024; 7(4):860-869. DOI:10.1016/j.euo.2023.11.012
- Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero J-M, Culine S, Mourey L, Beuzeboc P, Habibian M, Oudard S, Fizazi K. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol 2016; 70(2):256-262. DOI:10.1016/j.eururo.2015.11.005
- mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki oceny przeżycia całkowitego dopasowanego względem przypadków zmiany terapii w trakcie obserwacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT PEACE-1 (NCT01957436); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała główne wyniki badania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dla głównej analizy badania
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki końcowej oceny przeżycia całkowitego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy w podgrupie pacjentów z populacji japońskiej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy mającej na celu określenie zależności pomiędzy stosowaniem leków modyfikujących skład kości (BMA, np. denosumab, bisfosfoniany), a skutecznością schematu AAP+ADT
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT (post-hoc), w ramach której analizowano dokładnie wpływ liczby przerzutów do kości oraz obecności przerzutów trzewnych na efektywność terapii apalutamidem dodanym do ADT
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT (post-hoc), w ramach której analizowano zależność pomiędzy progresją radiograficzną, progresją PSA, oraz skutecznością leczenia; analiza taka nie była przedmiotem oceny w niniejszym raporcie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny w podgrupach wyróżnionych względem wieku pacjentów (<75 lat vs 75 lat i więcej)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT GETUG-AFU15 (NCT00104715); ADT+DOC vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy mającej na celu ocenę wpływu wielkości choroby przerzutowej na skuteczność ocenianej interwencji, oraz aktualizację wyników oceny jakości życia

Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, Open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2):149-158. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70560-0

Grimm MO, Smith M, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Littleton N, Paracha N, Srinivasan S, Verholen F, Tombal B. Postprogression Survival of Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer who Received Darolutamide or Placebo in Combination with Docetaxel and Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of the Phase 3 ARASENS Trial. *Eur Urol* 2025; 88(4):400-407. DOI:10.1016/j.eururo.2025.05.037

Hoyle AP, Ali A, James ND, Cook A, Parker CC, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Dearnaley DP, Brawley CD, Gilson C, Ingleby F, Gillissen S, Aebbersold DM, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Mason MD, Ritchie AWS, Russell M, Douis H, Parmar MKB, Sydes MR, Clarke NW. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; 76(6):719-728. DOI:10.1016/j.eururo.2019.08.006

Hussain M, Tombal B, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Shore N, Kopyltsov E, Kalebastiy AR, Bögemann M, Ye D, Cruz F, Suzuki H, Kapur S, Srinivasan S, Verholen F, Kuss I, Joensuu H, Smith MR. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(20):3595-3607. DOI:10.1200/JCO.23.00041

Iguchi T, Kimura G, Fukasawa S, Suzuki H, Uemura H, Nishimura K, Matsumoto H, Yokomizo A, Armstrong AJ, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Kunieda F, Stenzl A. Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study. *Int J Urol* 2021; 28(7):765-773. DOI:10.1111/iju.14568

Inderjeeth AJ, Martin AJ, Zielinski RR, Begbie S, Cheung L, Chowdhury S, Frydenberg M, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott RS, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar WR, Pook DW, Reaume MN, Sandhu S, Tan A, Tan TH, Thomson AH, Vera-Badillo F, Williams SG, Thomas H, Yip S, Zhang AY, Chi KN, Stockler MR, Sweeney CJ, Davis ID. Radiographic Progression Without Prostate-specific Antigen Progression in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Retrospective Analysis of the ENZAMET Trial (ANZUP 1304). *Eur Urol Oncol* 2026. DOI:10.1016/j.euo.2026.01.008

James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, Brawley CD, Chowdhury S, Cross WR, Dearnaley DP, de Bono JS, Diaz-Montana C, Gilbert D, Gillissen S, Gilson C, Jones RJ, Langley RE, Malik ZI, Matheson DJ, Millman R, Parker CC, Pugh C, Rush H, Russell JM, Berthold DR, Buckner ML, Mason MD, Ritchie AWS, Birtle AJ, Brock SJ, Das P, Ford D, Gale J, Grant W, Gray EK, Hoskin P, Khan MM, Manetta C, McPhail NJ, O'Sullivan JM, Parikh O, Perna C, Pezaro CJ, Protheroe AS, Robinson AJ, Rudman SM, Sheehan DJ, Srihari NN, Syndikus I, Tanguay JS, Thomas CW, Vengalil S, Wagstaff J, Wylie JP, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer* 2022; 151(3):422-434. DOI:10.1002/ijc.34018

James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillissen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT GETUG-AFU15 (NCT00104715); ADT+DOC vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała główne wyniki badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy post-hoc mającą na celu ocenę terapii stosowanych po progresji choroby w ramach badania, oraz ocenę przeżycia całkowitego po zakończeniu leczenia stosowanego w ramach badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT w ramach protokołu STAMPEDE (NCT00268476); porównanie AAP+ADT vs DOC+ADT w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HSPC rozpoczynających terapię ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; w analizowanej publikacji przedstawiono wyniki dodatkowej analizy z uwzględnieniem stratyfikacji pacjentów pod względem ryzyka progresji na podstawie kryteriów z badania LATITUDE

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wielkości zmian chorobowych oraz ryzyka progresji

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny w podgrupie pacjentów z Japonii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ENZAMET (NCT02446405); ENZO+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy post-hoc, mającej na celu ocenę częstości występowania progresji radiograficznej bez potwierdzenia progresji PSA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki 5-letniego okresu obserwacji dla jednego z badań RCT prowadzonych w ramach protokołu STAMPEDE, w którym porównywano schemat AAP+ADT z samym ADT; nie wyróżniono wyników w populacji chorych z mutacjami genów BRCA, w związku z czym nie wykorzystano prezentowanych danych w prowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT prowadzone w ramach protokołu STAMPEDE (NCT00268476); AAP+ADT vs ADT w populacji chorych na przerzutowego raka prostaty rozpoczynających terapię ADT; włączano pacjentów z rakiem prostaty na

P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4):338-351. DOI:10.1056/NEJMoa1702900

Koroki Y, Taguri M, Matsubara N, Fizazi K. Estimation of Overall Survival with Subsequent Treatment Effect by Applying Inverse Probability of Censoring Weighting in the LATITUDE Study. *European urology open science* 2022; 36:51-58. DOI:10.1016/j.euro.2021.11.012

Kumar N. ARASENS Trial: Should darolutamide now be added to androgen-deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic, hormone-sensitive prostate cancer?. *Indian J Urol* 2022; 38(3):238-239. DOI:10.4103/iju.iju-81-22

Li T, Franco-Villalobos C, Proskorovsky I, Sorensen SV, Tran N, Sulur G, Chi KN. Medical resource utilization of abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in metastatic castration-naïve prostate cancer: Results from LATITUDE. *Cancer* 2019; 125(4):626-632. DOI:10.1002/cncr.31847

Lin HM, Scheinberg T, Portman N, Kim RMN, Mellor R, Huynh K, Faulkner AN, Mellett NA, Davis ID, Martin A, Sullivan D, Joshua A, McLannett M, Subhash V, Yip S, Azad AA, Marschner IC, North SA, McDermott RS, Chi KN, Stockler MR, Sweeney CJ, Meikle PJ, Horvath LG. Association of the circulating lipid panel, PCPro, with clinical outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: post hoc analysis of the ENZAMET phase III randomised trial (ANZUP 1304). *Ann Oncol* 2025; 36(9):1068-1077. DOI:10.1016/j.annonc.2025.05.529

Matsubara N, Chi KN, Özgüroğlu M, Rodriguez-Antolin A, Feyerabend S, Fein L, Alekseev BY, Sulur G, Protheroe A, Li S, Mundle S, De Porre P, Tran N, Fizazi K. Correlation of Prostate-specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study. *Eur Urol* 2020; 77(4):494-500. DOI:10.1016/j.eururo.2019.11.021

McKay RR, Ross AE, Preston MA, Gregg JR, Salami SS, Littleton N, Constantinovici N, Srinivasan S, Verholen F, Shore ND. Darolutamide plus androgen-deprivation therapy: propensity score matching of ARASEC and historic clinical trial patients. *Future Oncol* 2025; 21(11):1365-1375. DOI:10.1080/14796694.2025.2482360

Merseburger AS, Agarwal N, Bhaumik A, Lefresne F, Karsh LI, Pereira de Santana Gomes AJ, Soto AJ, Given RW, Brookman-May SD, Mundle SD, McCarthy SA, Uemura H, Chowdhury S, Chi KN, Bjartell A. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *Eur J Cancer* 2023; 193:113290. DOI:10.1016/j.ejca.2023.113290

Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, Uemura H, Soto AJ, Bhaumik A, Böhm J, Tran N, Krochmann N, Nematian-Samani M, Mundle SD, Brookman-May SD, Lopez-Gitlitz A, McCarthy SA, Chi K, Chowdhury S. Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy. *BJU Int* 2024; 134(6):982-991. DOI:10.1111/bju.16449

różnych etapach leczenia i zaawansowania (nowo zdiagnozowana choroba bez przerzutów i bez zajęcia węzłów chłonnych; nowo zdiagnozowana choroba bez przerzutów i z zajęciami węzłami chłonnymi; nowo zdiagnozowana choroba przerzutowa; uprzednio leczona choroba bez przerzutów; uprzednio leczona choroba przerzutowa) - przedstawiono wyniki dla każdej z wyróżnionych na tej podstawie podgrup; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki oceny przeżycia całkowitego dopasowanego względem stosowania kolejnych terapii po progresji

Opracowanie wtórne - publikacja przedstawiała krótkie podsumowanie badania ARASENS (NCT02799602) oraz komentarz autora dotyczący tego badania - nie stanowiła więc pierwotnego źródła danych dla badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej oceny zużycia zasobów służby zdrowia (hospitalizacje, wizyty SOR) przez pacjentów uczestniczących w badaniu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ENZAMET (NCT02446405); ENZO+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy post-hoc, mającej na celu ocenę wpływu statusu biomarkera PCPro na skuteczność terapii enzalutamidem

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej oceny (post-hoc) analizującej związek pomiędzy zmianą stężenia PSA a rPFS i OS pacjentów uczestniczących w badaniu

Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawiała wyniki analizy porównania pośredniego z wykorzystaniem dopasowania pacjentów (propensity score matching, NCT05059236), w ramach której porównano schematy DAR+ADT (badanie ARASEC) i ADT (badanie CHAARTED), w populacji pacjentów z mHSCP - w badaniu stosowano darolutamid bez docetakselu (komparatorem w niniejszej analizie był darolutumab w skojarzeniu z docetaksem, co jest obecnie zalecanym schematem u pacjentów z mHSCP)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza skuteczności w wybranych podgrupach badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT - nie przedstawiono wyników w podgrupach chorych z mutacją genu BRCA, które mogłyby zostać wykorzystane w planowanej analizie porównania pośredniego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w ramach której oceniano wpływ uzyskania "ultraniskiego" stężenia PSA ( $\leq 0,2$  ng/ml) na skuteczność kliniczną ocenianego leczenia

Ong M, Suzuki H, Smith M, Tombal B, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Verhoren F, Pham H, Srinivasan S, Lalani AA. Use of concomitant G-CSF in maintaining efficacious dose and safe delivery of docetaxel in combination with darolutamide in ARASENS: A phase III study. *Eur J Cancer* 2026; 236:116264. DOI:10.1016/j.ejca.2026.116264

Potdar R, Gartrell BA, Given R, Karsh L, Frankel J, Nenno K, O'MalleyLeFebvre K, Bhaumik A, McCarthy S, McGowan T, Pieczonka C. Concomitant use of oral anticoagulants in patients with advanced prostate cancer receiving apalutamide: A post-hoc analysis of TITAN and SPARTAN studies. *Am J Cancer Res* 2022; 12(1):445-450

Rodriguez-Vida A, Borque A, Lopez-Campos F, Soto AJ, Garcillan B, Vidal C, Lencart J, Bhaumik A, Mundle SD, Sanden SV, Chi KN, Bjartell A, Agarwal N, Merseburger AS. Apalutamide in Patients with High Burden of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Subgroup Analysis of TITAN. *Eur Urol Oncol* 2025; 8(5):1311-1320. DOI:10.1016/j.euo.2025.07.002

Roubaud G, Kostine M, McDermott RS, Bernard-Tessier A, Maldonado X, Silva M, Fléchon A, Berthold DR, Ronchin P, Tombal BF, Mourey L, Gravis G, Escande A, Abadie-Lacourtoisie S, Maurina T, Climent MA, Ribault H, Bossi A, Foulon S, Fizazi K. Assessment of bone mineral density in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with or without abiraterone acetate plus prednisone in the PEACE-1 phase 3 trial. *Eur J Cancer* 2025; 218:115293. DOI:10.1016/j.ejca.2025.115293

Rousseau A, Karimi M, Michiels S, Roubaud G, Maldonado X, Supiot S, McDermott R, Flechon A, Tombal B, Ronchin P, Berthold D, Berdah JF, Kacso G, Gravis G, Calabro F, Tartas S, Muracciole X, Ribault H, Fizazi K, Foulon S. Adjusting for abiraterone-prednisone cross-over in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: a post-hoc analysis of the PEACE-1 trial. *Eur J Cancer* 2025; 230:116024. DOI:10.1016/j.ejca.2025.116024

Roy S, Morgan SC, Wallis CJD, Sun Y, Spratt DE, Malone J, Grimes S, Mukherjee D, Kishan AU, Saad F, Malone S. Association of dynamic change in patient-reported pain with survival in metastatic castrate sensitive prostate cancer—exploratory analysis of LATITUDE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023; 26(1):96-104. DOI:10.1038/s41391-022-00529-2

Roy S, Ozay ZI, Guha A, Sun Y, Chi KN, Morgan SC, Malone S, Wallis CJD, Brown JR, Barata PC, Kishan AU, Jia AY, Zaorsky NG, Swami U, Chowdhury S, Small EJ, Spratt DE, Saad F, Agarwal N. Statin Use in Patients With Advanced Prostate Cancer in the TITAN and SPARTAN Trials. *JAMA Netw Open* 2025; 8(8):e2527988. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.27988

Roy S, Saad F, Malone S, Agarwal N, Mohamad O, Morgan SC, Malone J, Swami U, Jia AY, Gebrael G, Mendiratta P, Brown JR, Rao SK, Sun Y, Wallis CJD, Chi KN, Chowdhury S, Kishan AU, Spratt DE. Effect of Prior Prostate Directed Local Therapy on Response to Apalutamide in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the TITAN Study. *Eur Urol* 2024; 85(4):398-400. DOI:10.1016/j.eururo.2024.01.003

Roy S, Saad F, Wallis CJD, Sun Y, Spratt DE, Akilla R, Kishan AU, Malone S, Morgan SC. Effect of Concomitant Medications on Treatment Response and Survival in De Novo Metastatic Prostate Cancer: secondary Analysis of the LATITUDE Study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2024; 199:113348. DOI:10.1016/j.ejca.2023.113348

Roy S, Sun Y, Chi KN, Ong M, Malone S, Wallis CJD, Kishan AU, Malone J, Swami U, Gebrael G, Brown JR, Jia AY, Morgan SC, Saad F, Chowdhury S, Agarwal N, Spratt DE. Early Prostate-Specific Antigen Response by 6 Months Is Predictive of Treatment Effect in Metastatic Hormone

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy oceniającej wpływ stosowania G-CSF na dawkowanie docetakselu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań TITAN (NCT02489318; APA+ADT vs ADT) oraz SPARTAN (badanie w populacji mCRPC), w ramach której oceniano potencjalny wpływ na skuteczność apalutamidu jednoczesnego stosowania doustnych leków przeciwnowotworowych

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT (post-hoc), w ramach której analizowano wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem obciążenia chorobą; nie prowadzono analiz w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem obecności mutacji genu BRCA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT PEACE-1 (NCT01957436); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki oceny gęstości mineralnej kości w populacji pacjentów biorących udział w badaniu PEACE-1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT PEACE-1 (NCT01957436); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy post-hoc, w ramach której oceniano przeżycie całkowite z uwzględnieniem potencjalnego wpływu stosowania leczenia abirateronem/prednizonem po progresji choroby w ramach badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy eksploracyjnej, mającej na celu określenie zależności pomiędzy raportowanymi przez pacjenta zmianami w objawie bólu, a przeżyciem wolnym od progresji lub zgonu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań TITAN (NCT02489318; APA+ADT vs ADT) oraz SPARTAN (badanie w populacji mCRPC), w ramach której oceniano potencjalny wpływ ekspozycji na statyny na przeżycie całkowite pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT (post-hoc), w ramach której analizowano wpływ lokalnych terapii celowanych stosowanych wcześniej u pacjentów, na odpowiedź podczas terapii apalutamidem; nie prowadzono analiz w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem obecności mutacji genu BRCA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy, w ramach której oceniano wpływ dodatkowego leczenia na odpowiedź na terapię AAP+ADT i przeżycie pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w ramach której analizowano wpływ wczesnej odpowiedzi PSA (przed 6 miesiącem) na skuteczność terapii apalutamidem; nie prowadzono analiz w

- Sensitive Prostate Cancer: An Exploratory Analysis of the TITAN Trial. *J Urol* 2024; 212(5):672-681. DOI:10.1097/JU.0000000000004158
- Roy S, Sun Y, Wallis CJD, Kishan AU, Morgan SC, Spratt DE, Malone S, Saad F. Prognostic Role of Dynamic Changes in Serological Markers in Metastatic Hormone Naïve Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15(17). DOI:10.3390/cancers15174392
- Rush HL, Murphy L, Morgans AK, Clarke NW, Cook AD, Attard G, Macnair A, Dearnaley DP, Parker CC, Russell JM, Gillessen S, Matheson D, Millman R, Brawley CD, Pugh C, Tanguay JS, Jones RJ, Wagstaff J, Rudman S, O'Sullivan JM, Gale J, Birtle A, Protheroe A, Gray E, Perna C, Tolan S, McPhail N, Malik ZI, Vengalil S, Fackrell D, Hoskin P, Sydes MR, Chowdhury S, Gilbert DC, Parmar MKB, James ND, Langley RE. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(8):825-836. DOI:10.1200/JCO.21.00728
- Saad F, Briganti A, Haresh KP, Vjaters E, Olmos D, Littleton N, Testa I, Srinivasan S, Verholen F, Shore N. A Deep Prostate-specific Antigen Response to Darolutamide plus Androgen Deprivation Therapy Is Associated with Better Clinical Outcomes in the Phase 3 ARANOTE Trial in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2025; 8(5):1321-1332. DOI:10.1016/j.euo.2025.06.010
- Saad F, Hussain MHA, Tombal B, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Nordquist LT, Bögemann M, Tutrone R, Shore ND, Belkoff L, Fralich T, Jhaveri J, Srinivasan S, Li R, Verholen F, Kuss I, Smith MR. Deep and Durable Prostate-specific Antigen Response to Darolutamide with Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel, and Association with Clinical Outcomes for Patients with High- or Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Analyses of the Randomized Phase 3 ARASENS Study. *Eur Urol* 2024; 86(4):329-339. DOI:10.1016/j.eururo.2024.03.036
- 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. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(36):4271-4281. DOI:10.1200/JCO-24.01798
- Sharifi N, Azad AA, Patel M, Hearn JWD, Wozniak M, Zohren F, Sugg J, Haas GP, Stenzl A, Armstrong AJ. HSD3B1 genotype and outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer with androgen deprivation therapy and enzalutamide: ARCHES. *Cell Rep Med* 2024; 5(8):101644. DOI:10.1016/j.xcrn.2024.101644
- Shen J, Chowdhury S, Agarwal N, Karsh LI, Oudard S, Gartrell BA, Feyereabend S, Saad F, Pieczonka CM, Chi KN, Brookman-May SD, Rooney B, Bhaumik A, McCarthy SA, Bevans KB, Mundle SD, Small EJ, Smith MR, Graff JN. Apalutamide efficacy, safety and wellbeing in older patients with advanced prostate cancer from Phase 3 randomised clinical studies TITAN and SPARTAN. *Br J Cancer* 2024; 130(1):73-81. DOI:10.1038/s41416-023-02492-8
- Shore ND, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford D, Tombal B, Nordquist L, Cookson M, Verholen F, Jhaveri J, Srinivasan S, Smith MR. Efficacy and Safety of Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Black Patients From the Randomized ARASENS Trial. *Oncologist* 2024; 29(3):235-243. DOI:10.1093/oncolo/oyad254
- Small EJ, Chi KN, Chowdhury S, Bevans KB, Bhaumik A, Saad F, Chung BH, Karsh LI, Oudard S, De Porre P, Brookman-May SD, McCarthy SA, Mundle SD, Uemura H, Smith MR, Agarwal N. Post Hoc Analysis of Rapid and
- podgrupach chorych wyróżnionych pod względem obecności mutacji genu BRCA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki dodatkowej analizy, w ramach której oceniano możliwość wykorzystania zmian markerów serologicznych jako czynników prognostycznych przeżycia całkowitego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT w ramach protokołu STAMPEDE (NCT00268476); porównanie AAP+ADT vs DOC+ADT w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HSPC rozpoczynających terapię ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji - w publikacji przedstawiono wyniki oceny jakości życia
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT ARANOTE (NCT04736199), w którym oceniano schemat DARO+ADT vs ADT - w badaniu stosowano darolutamid bez docetakselu (komparatorem w niniejszej analizie był darolutumab w skojarzeniu z docetakselem, co jest obecnie zalecane u pacjentów z mHSPC); dodatkowo brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wielkości zmian chorobowych oraz stężenia PSA
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT ARANOTE (NCT04736199), w którym oceniano schemat DARO+ADT vs ADT - w badaniu stosowano darolutamid bez docetakselu (komparatorem w niniejszej analizie był darolutumab w skojarzeniu z docetakselem, co jest obecnie zalecane u pacjentów z mHSPC); dodatkowo brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny wśród pacjentów wyróżnionych na podstawie statusu mutacji genu HSD3B1 w linii komórek zarodkowych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań TITAN (NCT02489318; APA+ADT vs ADT) oraz SPARTAN (badanie w populacji mCRPC), w ramach której oceniano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa apalutamidu w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku pacjentów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy w podgrupie pacjentów rasy czarnej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań TITAN (NCT02489318; APA+ADT vs ADT) oraz SPARTAN (badanie w populacji mCRPC), w ramach której oceniano związek

Deep Prostate-specific Antigen Decline and Patient-reported Health-related Quality of Life in SPARTAN and TITAN Patients with Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2024; 7(4):844-852. DOI:10.1016/j.euo.2023.11.015

Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kopylov E, Park CH, Alekseev B, Montesano-Pino A, Ye D, Parnis F, Cruz F, Tammela TJ, Suzuki H, Utriainen T, Fu C, Uemura M, Méndez-Vidal MJ, Maughan BL, Joensuu H, Thiele S, Li R, Kuss I, Tombal B. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(12):1132-1142. DOI:10.1056/NEJMoa2119115

Soon YY, Marschner IC, Schou IM, Sweeney CJ, Davis ID, Stockler MR, Martin AJ. Target trial emulation of early docetaxel and enzalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *BJU Int* 2026; 137(1):173-180. DOI:10.1111/bju.70065

Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewicz RZ, Flaig TW, Tombal B, Morlock R, Ivanescu C, Ramaswamy K, Saad F, Armstrong AJ. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol* 2020; 78(4):603-614. DOI:10.1016/j.eururo.2020.03.019

Stenzl A, Szmulewicz RZ, Petrylak D, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Gomez-Veiga F, Ivanescu C, Rosbrook B, Ramaswamy K, Ganguli A, Haas GP, Armstrong AJ. The impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, risk, and symptom subgroups. *Prostate* 2022; 82(13):1237-1247. DOI:10.1002/pros.24396

Stockler MR, Martin AJ, Davis ID, Dhillon HM, Begbie SD, Chi KN, Chowdhury S, Coskinnas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx GM, McCaffrey J, McDermott R, McLannett M, North SA, Parnis F, Parulekar WR, Pook DW, Reaume MN, Sandhu S, Tan A, Tan TH, Thomson A, Vera-Badillo F, Williams SG, Winter DJ, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ. Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP. *J Clin Oncol* 2022; 40(8):837-846. DOI:10.1200/JCO.21.00941

Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, Hashine K, Kitani S, Ohtake N, Shibayama K, Tran N, Mundle S, Fizazi K, Matsubara N. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(7):810-820. DOI:10.1093/jjco/hyaa030

Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Cheung L, Chi KN, Chowdhury S, Frydenberg M, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McLannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Vera-Badillo F, Williams SG, Winter D, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Davis ID. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(4):323-334. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00063-3

Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, Attard G, Chowdhury S, Cross W, Gillissen S, Malik ZI, Jones R, Parker CC, Ritchie AWS, Russell JM, Millman R, Matheson D, Amos C, Gilson C, Birtle A, Brock S, Capaldi L, Chakraborti P, Choudhury A, Evans L, Ford D, Gale J, Gibbs S, Gilbert DC, Hughes R, McLaren D, Lester JF, Nikapota A, O'Sullivan J, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Rudman SM, Shaffer R, Sheehan D, Simms M, Srihari N, Strebel R, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Varughese M, Wagstaff J, Parmar MKB, James ND. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly

between results of quality of life of patients (endpoints assessed by patient - PROs), and a larger decline in PSA levels in months 3-6 (this assessment was not the subject of this analysis)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała główne wyniki badania

Nieodpowiedni rodzaj badania - symulacja badania RCT (ang. target trial emulation) na podstawie danych z badania ENZAMET oraz wyników badania CHARTED

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia, raportowanych przez pacjentów (PROs)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARCHES (NCT02677896), oceniające schematy leczenia ENZ+ADT vs ADT, w populacji pacjentów z mHSPC; nie wyróżniono podgrup z mutacją genów BRCA, w związku z czym nie udało się wykorzystać wyników tego badania w planowanym porównaniu pośrednim; w publikacji przedstawiono wyniki oceny punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia, raportowanych przez pacjentów (PROs), w podgrupach wyróżnionych względem wcześniejszej terapii, ryzyka progresji oraz obecności danych objawów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ENZAMET (NCT02446405); ENZO+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki oceny jakości życia według pacjentów (PROs, ang. patient-reported outcomes)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LATITUDE (NCT01715285); AAP+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki końcowej analizy w podgrupie pacjentów z populacji japońskiej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ENZAMET (NCT02446405); ENZO+ADT vs ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała główne wyniki oceny przeżycia całkowitego

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT w ramach protokołu STAMPEDE (NCT00268476); porównanie AAP+ADT vs DOC+ADT w populacji chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HSPC rozpoczynających terapię ADT; włączano pacjentów z rakiem prostaty na różnych etapach leczenia i zaawansowania (nowo zdiagnozowana choroba bez przerzutów i bez zajęcia węzłów chłonnych; nowo zdiagnozowana choroba bez przerzutów i z zajęciem węzłami chłonnymi; nowo zdiagnozowana choroba przerzutowa; uprzednio leczona choroba bez przerzutów; uprzednio

randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018; 29(5):1235-1248. DOI:10.1093/annonc/mdy072

T'jollyn H, Ackaert O, Chien C, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Ruixo CP, Karsh L, Chi K, Chowdhury S, Ruixo JP, Agarwal N. Efficacy and safety exposure-response relationships of apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: results from the phase 3 TITAN study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2022; 89(5):629-641. DOI:10.1007/s00280-022-04427-1

Tombal BF, Gomez-Veiga F, Gomez-Ferrer A, López-Campos F, Ost P, Roumeguere TA, Herrera-Imbroda B, D'Hondt LA, Quivrin M, Gontero P, Villà S, Khaled H, Fournier B, Musoro J, Krzystyniak J, Pretzenbacher Y, Lorient Y. A Phase 2 Randomized Open-label Study of Oral Darolutamide Monotherapy Versus Androgen Deprivation Therapy in Men with Hormone-sensitive Prostate Cancer (EORTC-GUCG 1532). *Eur Urol Oncol* 2024; 7(5):1051-1060. DOI:10.1016/j.euo.2024.01.009

Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Aoyama J, Hatayama T, Ito M, Lefresne F, McCarthy S, Mundle S, He J, Chi KN. Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III TITAN study. *Int J Urol* 2022; 29(6):533-540. DOI:10.1111/iju.14843

Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Iijima K, Nishimura K, Fujii K, Hatayama T, Aoyama J, Deprince K, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Larsen JS, Li J, Chi KN. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study. *Int J Urol* 2021; 28(3):280-287. DOI:10.1111/iju.14447

Uemura M, Kikukawa H, Hashimoto Y, Uemura H, Mizokami A, Kato M, Matsushima H, Kosaka T, Nakamura M, Fukasawa S, Smith MR, Tombal B, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, Kakiuchi H, Akiyama M, Li R, Kuss I, Joensuu H, Suzuki H. Darolutamide in Japanese patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Phase 3 ARASENS subgroup analysis. *Cancer Med* 2024; 13(21):e70029. DOI:10.1002/cam4.70029

Werutsky G, Maluf FC, Cronemberger EH, Carrera Souza V, Dos Santos Martins SP, Peixoto F, Smaletz O, Schutz F, Herchenhorn D, Santos T, Mavignier Carcano F, Queiroz Muniz D, Nunes Filho PRS, Zaffaroni F, Barrios C, Fay A. The LACOG-0415 phase II trial: abiraterone acetate and ADT versus apalutamide versus abiraterone acetate and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castration testosterone levels. *BMC Cancer* 2019; 19(1):487. DOI:10.1186/s12885-019-5709-y

Ye DW, Uemura H, Chung BH, Suzuki H, Mundle S, Bhaumik A, Singh A, Chowdhury S, Agarwal N, Chi KN, Huang J. Prostate-specific antigen kinetics in Asian patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with apalutamide in the TITAN trial: A post hoc analysis. *Int J Urol* 2025; 32(2):164-172. DOI:10.1111/iju.15615

leczonego choroba przerzutowa) - przedstawiono wyniki dla każdej z wyróżnionych na tej podstawie podgrup; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji - w publikacji przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badań TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w ramach której analizowano parametry farmakokinetyczne apalutamidu, oraz związek ekspozycji pacjenta na leczenie z wybranymi parametrami oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa (taka ocena nie była przedmiotem analizy planowanego porównania pośredniego)

Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT EORTC-GUCG 1532 (NCT02972060), w którym oceniano schemat DARO+ADT vs ADT - w badaniu stosowano darolutamid bez docetakselu (komparatorem w niniejszej analizie był darolutamid w skojarzeniu z docetaksem, co jest obecnie zalecane u pacjentów z mHSPC); dodatkowo brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2 oraz informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w ramach której przedstawiono końcowe wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pacjentów z podgrupy chorych z Japonii - wyniki dla tych pacjentów były uwzględnione w całej analizowanej populacji, a ocena podgrupy japońskiej nie stanowiła przedmiotu oceny w ramach niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w ramach której przedstawiono wstępne wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pacjentów z podgrupy chorych z Japonii - wyniki dla tych pacjentów były uwzględnione w całej analizowanej populacji, a ocena podgrupy japońskiej nie stanowiła przedmiotu oceny w ramach niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT ARASENS (NCT02799602); DARO+ADT+DOC vs ADT+DOC; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała wyniki analizy w podgrupie pacjentów z Japonii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT LACOG-0415 (NCT02867020); APA+ADT vs AAP+ADT; brak wyników w populacji chorych z mutacją BRCA1/2; brak informacji na temat obecności takich mutacji we włączonej populacji; analizowana publikacja przedstawiała główne wyniki badania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia dodatkową analizę post-hoc do badania TITAN (NCT02489318); APA+ADT vs ADT, w ramach której oceniano odpowiedź PSA oraz jej związek z długoterminową poprawą parametrów oceny skuteczności klinicznej, w podgrupie azjatyckich pacjentów (analiza taka nie była przedmiotem planowanego porównania pośredniego)

## 14.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które kwalifikowałoby się do włączenia do analizy jako przegląd systematyczny spełniający przyjęte kryteria włączenia.

## 14.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego, które kwalifikowałoby się do analizy w postaci pełnych tekstów.

## 14.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 11 marca 2026 roku.

Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

| Nr | Kwerendy                                                | Liczba trafień |
|----|---------------------------------------------------------|----------------|
| 1  | niraparib[nm] OR niraparib[all]                         | 949            |
| 2  | abiraterone[nm] OR abiraterone[all]                     | 4031           |
| 3  | #1 AND #2                                               | 44             |
| 4  | "prostatic neoplasms"[mh] OR "prostate cancer"[all]     | 212736         |
| 5  | metastatic[all]                                         | 1553626        |
| 6  | "castration-sensitive"[all] OR "Hormone-Sensitive"[all] | 7257           |
| 7  | #4 AND #5 AND #6                                        | 2064           |
| 8  | #3 AND #7                                               | 11             |
| 9  | apalutamide[nm] OR apalutamide[all]                     | 823            |
| 10 | enzalutamide[nm] OR enzalutamide[all]                   | 4065           |
| 11 | darolutamide[nm] OR darolutamide[all]                   | 502            |
| 12 | "androgen deprivation therapy"                          | 10324          |
| 13 | #2 AND #12                                              | 912            |
| 14 | #4 AND #5 AND #13                                       | 709            |
| 15 | #9 OR #10 OR #11                                        | 4624           |
| 16 | #4 AND #5 AND #6 AND #15                                | 597            |
| 17 | #14 OR #16                                              | 1114           |
| 18 | randomized controlled trial[pt]                         | 656952         |
| 19 | random allocation[mh]                                   | 109489         |
| 20 | random*[tiab]                                           | 1739306        |
| 21 | controlled[tiab]                                        | 1157072        |
| 22 | #18 OR #19 OR #20 OR #21                                | 2528817        |
| 23 | #17 AND #22                                             | 301            |
| 24 | #8 OR #23                                               | 311            |

Tabela 78. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

| Nr | Kwerendy                                        | Liczba trafień |
|----|-------------------------------------------------|----------------|
| 1  | ('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim | 4300           |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Nr | Kwerendy                                                         | Liczba trafień |
|----|------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2  | ('abiraterone'/exp OR abiraterone) AND [embase]/lim              | 12894          |
| 3  | #1 AND #2                                                        | 389            |
| 4  | ('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/de) AND [embase]/lim | 306883         |
| 5  | 'metastatic' AND [embase]/lim                                    | 508252         |
| 6  | ('castration sensitive' OR 'hormone sensitive') AND [embase]/lim | 11205          |
| 7  | #4 AND #5 AND #6                                                 | 4074           |
| 8  | #3 AND #7                                                        | 53             |
| 9  | ('apalutamide'/exp OR apalutamide) AND [embase]/lim              | 2811           |
| 10 | ('enzalutamide'/exp OR enzalutamide) AND [embase]/lim            | 13352          |
| 11 | ('darolutamide'/exp OR darolutamide) AND [embase]/lim            | 1784           |
| 12 | 'androgen deprivation therapy' AND [embase]/lim                  | 25321          |
| 13 | #2 AND #12                                                       | 3786           |
| 14 | #4 AND #5 AND #13                                                | 2542           |
| 15 | #9 OR #10 OR #11                                                 | 14670          |
| 16 | #4 AND #5 AND #6 AND #15                                         | 1718           |
| 17 | #14 OR #16                                                       | 3498           |
| 18 | [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim               | 789003         |
| 19 | randomization:de AND [embase]/lim                                | 88780          |
| 20 | random*:ab,ti AND [embase]/lim                                   | 1979077        |
| 21 | controlled:ab,ti AND [embase]/lim                                | 1218213        |
| 22 | #18 OR #19 OR #20 OR #21                                         | 2667171        |
| 23 | #17 AND #22                                                      | 914            |
| 24 | #8 OR #23                                                        | 959            |

Tabela 79. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

| Nr | Kwerendy                                        | Liczba trafień |
|----|-------------------------------------------------|----------------|
| 1  | niraparib                                       | 411            |
| 2  | abiraterone                                     | 1502           |
| 3  | #1 AND #2                                       | 48             |
| 4  | [mh "prostatic neoplasms"] OR "prostate cancer" | 19235          |
| 5  | metastatic                                      | 40144          |
| 6  | "castration sensitive" OR "Hormone Sensitive"   | 1305           |
| 7  | #4 AND #5 AND #6                                | 876            |
| 8  | #3 AND #7                                       | 12             |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

| Nr | Kwerendy                       | Liczba trafień |
|----|--------------------------------|----------------|
| 9  | apalutamide                    | 424            |
| 10 | enzalutamide                   | 1359           |
| 11 | darolutamide                   | 340            |
| 12 | "androgen deprivation therapy" | 3023           |
| 13 | #2 AND #12                     | 372            |
| 14 | #4 AND #5 AND #13              | 306            |
| 15 | #9 OR #10 OR #11               | 1880           |
| 16 | #4 AND #5 AND #6 AND #15       | 441            |
| 17 | #14 OR #16                     | 672            |
| 18 | #17 in Trials                  | 666            |
| 19 | #8 OR #18                      | 669            |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

## 14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 14.10.1AMPLITUDE

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *AMPLITUDE*.

| AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Metodyka                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                   |
| Rodzaj badania                                                                                                          | Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     |                   |
| Zaślepienie                                                                                                             | Podwójne zaślepienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                     |                   |
| Skala Jadad                                                                                                             | 5/5 (R2;B2;W1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Klasyfikacja AOTMiT | II A              |
| Liczba ośrodków                                                                                                         | Wieloośrodkowe (204 ośrodki w 32 krajach Europy, Azji, Ameryki Płn.i Płd. oraz Australii, w tym w Polsce)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sponsor             | Johnson & Johnson |
| Okres obserwacji                                                                                                        | Mediana <i>follow-up</i> 30,8miesiąca; DCO: 07.01.2025.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                   |
| Oszacowanie wielkości próby                                                                                             | <p>Oszacowano, że uwzględnienie w procesie randomizacji 692 pacjentów powinno być wystarczające do uzyskania 261 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego – rPFS (radiologiczna progresja choroby lub zgon) w populacji ogólnej, co jest wymagane do osiągnięcia 91% mocy statystycznej w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,64 (przy dwustronnym poziomie istotności 0,02475), na etapie końcowej analizy rPFS (nie zaplanowano analizy <i>interim</i> dla tego punktu końcowego). W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: wykładniczy rozkład danych dla rPFS, z medianą równą 33 mies. dla grupy kontrolnej, okres zbierania danych wynoszący 33 miesiące, z następującym po nim około 15-miesięcznym okresem <i>follow-up</i>.</p> <p>Przewidywano wystąpienie około 146 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA (w momencie pierwotnej analizy rPFS), co ma zapewnić 95% moc w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,55 dla rPFS (przy dwustronnym poziomie istotności 0,05).</p> <p>Przy tak wyznaczonej wielkości próby, 389 zdarzeń OS zaobserwowane do czasu końcowej analizy tego punktu końcowego (po około 79 miesiącach trwania badania) powinno być wystarczające do uzyskania 80% mocy w wykrywaniu hazardu względnego równego 0,75 (przy dwustronnym poziomie istotności 0,05). W oszacowaniach przyjęto następujące założenia: wykładniczy rozkład danych dla OS, z medianą 53mies. dla grupy kontrolnej.</p> |                     |                   |
| Analiza statystyczna                                                                                                    | <p>W ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) zaplanowano wykonanie tylko jednej analizy (analiza końcowa), bez analiz śródkresowych. Natomiast, w przypadku oceny OS zaplanowano wykonanie dwóch analiz <i>interim</i> i jednej analizy końcowej, kontrolując poziom błędu typu I na poziomie 2,5. Wykonanie pierwszej analizy <i>interim</i> dla OS i innego drugorzędnego punktu końcowego – TSP zaplanowano na moment końcowej analizy rPFS.</p> <p>Zastosowano hierarchiczne testowanie najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej, utrzymując ogólny poziom błędu typu I na wcześniej określonym poziomie 0,05 (test dwustronny). Przyjęto następującą sekwencję:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena rPFS w podgrupie BRCA, następnie w podgrupie genów efektorowych HRR, później w populacji ogólnej (ITT)</li> <li>ocena TSP i OS w tej samej kolejności populacji.</li> </ul> <p>Dla radiograficznego przeżycia wolnego od progresji, czasu do progresji objawowej i całkowitego przeżycia raportowano jedynie te hipotezy, którym przydzielono część błędu pierwszego rodzaju zgodnie z zastosowanym podejściem graficznym. W ocenie nie uwzględniono testowania interakcji leczenia z podgrupą, ponieważ moc takich testów była zbyt niska.</p>                                                                                                                                                                                                 |                     |                   |

AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne podsumowano za pomocą statystyk opisowych. W analizach dla punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Cox’a i stratyfikowany test log-rank – oszacowano mediany tych parametrów, wartości hazardu względnego z 95% przedziałami ufności i wartości p.

W ramach oceny zmiany wyniku FACT-P, względem wartości wyjściowej (średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów) wykorzystano model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, jako zmienną zależną przyjmując wynik FACT-P zmierzony w danym punkcie czasowym, po rozpoczęciu leczenia. Jako efekty stałe przyjęto: wynik wyjściowy, stosowane leczenie, interakcję pomiędzy czasem wizyty a leczeniem, a jako efekt losowy – pacjentów. Przy braku istotnej nierównowagi pomiędzy grupami, w zakresie wyjściowych wartości, zmiennych nie uwzględniano w modelu.

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono w populacji ITT (*intention-to-treat*) obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, analizowanych zgodnie z przypisaniem do grupy. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, których analizowano zgodnie z otrzymanym leczeniem.

#### Punkty końcowe

##### Pierwszorządowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS, z ang. *radiographic Progression-Free Survival*) w ocenie badacza, definiowane jako czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. Progresję choroby w obrębie tkanek miękkich określano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, a progresję choroby w obrębie kości – w oparciu o kryteria PCWG-3 (z wymaganym potwierdzeniem w kolejnym badaniu wykonanym po  $\geq 6$  tygodniach).

##### Drugorzędowe punkty końcowe:

- Czas do progresji objawów (TSP, z ang. *Time To Symptomatic Progression*), definiowany jako czas od randomizacji do pierwszorazowego wystąpienia jednej z następujących sytuacji (którekolwiek wystąpi pierwsza):
  - radioterapia wiązką zewnętrzną stosowana w celu złagodzenia objawów kostnych/międnicznych (jedynie napromienianie zaplanowane przed randomizacją, nie będzie uznawane za objawową progresję)
  - zabieg ortopedyczny, w związku z nowotworem
  - inne procedury związane z nowotworem (np. założenie nefrostomii, założenie cewnika do pęcherza moczowego albo operacja, mająca na celu złagodzenie objawów nowotworu)
  - zdarzenia związane z nowotworem, takie jak złamanie (objawowe i/lub patologiczne), ucisk rdzenia kręgowego, zatrzymanie moczu
  - rozpoczęcie kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej, z powodu objawów związanych z nowotworem
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
- Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST, z ang. *Time to Subsequent Therapy*)
- Ocena bezpieczeństwa

##### Pozostałe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. *Second Progression-Free Survival*), definiowany jako czas od randomizacji do radiologicznej, klinicznej albo molekularnej (PSA) progresji, stwierdzonej po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej, albo zgonu, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), to odsetek pacjentów osiągających częściową albo całkowitą odpowiedź na leczenie, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST v1.1

**AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)**

- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) u pacjentów z chorobą mierzalną wyjściowo (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1), definiowany jako czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie do pierwszej, udokumentowanej progresji choroby
- Czas do progresji PSA (*Time to PSA progression*), definiowany jako czas od randomizacji do molekularnej progresji choroby (PSA), zdefiniowanej w oparciu o kryteria PCWG-3
- Odpowiedź w zakresie PSA (*PSA response rate*)
- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, *Patient-Reported Outcomes*) – ocena HRQoL według FACT-P., EQ-5D-5L, BPI-SF, PRO-CTCAE.
- Ocena ORR, rPFS i odpowiedzi w zakresie PSA w podgrupach wyodrębnionych w zależności od rodzaju mutacji w genach HRR
- Ocena farmakokinetyki

### Interwencja i komparatory

**Interwencja: NIR+AAP+ADT:** niraparyb + octan abirateronu + prednizon, doustnie

- dawkowanie: 200 mg NIR + 1000 mg AA + 5 mg prednizonu
- postać: 2 tabletki łączone (FDC) zawierające 100 mg niraparybu i 500 mg AA, 4 tabletki placebo dopasowane do tabletek zawierających wyłącznie AA, plus tabletki z 5 mg prednizonu

**Kontrola: AAP+ADT+PBO:** placebo + octan abirateronu + prednizon, doustnie

- dawkowanie: placebo + 1000 mg AA + 5 mg prednizonu
- postać: 2 tabletki placebo, dopasowane do tabletek FDC zawierających niraparyb + AA, 4 tabletki zawierające po 250 mg AA, plus tabletki z 5 mg prednizonu

Leczenie podawane w 28-dniowych cyklach.

Czas leczenia: kontynuacja leczenia do czasu radiologicznej lub klinicznej progresji choroby<sup>1</sup>, zakończenie leczenia przed odnotowaniem progresji choroby, powinno nastąpić w sytuacji nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta, decyzji badacza albo zakończenia badania przez sponsora.

Modyfikacje dawkowania:

- dopuszczalne są modyfikacje dawkowania stosowanych leków (niraparyb, AA, prednizon) albo placebo: redukcja dawki leku, czasowe wstrzymanie albo trwałe zakończenie leczenia
- obok standardowych tabletek FDC (100 mg niraparybu/500 mg AA) dostępne są również tabletki FDC o zmniejszonej dawce niraparybu (50 mg niraparybu/500 mg AA), jeśli to konieczne dopuszcza się również stosowanie tabletek zawierających pojedyncze substancje, w odpowiednich dawkach
- możliwe modyfikacje: redukcja dawki NIR do 100 mg + standardowa dawka AA; standardowa dawka NIR + redukcja dawki AA (do 500 mg); redukcja dawek NIR (do 100 mg) i AA (do 500 mg), stosowanie wyłącznie AA albo wyłącznie NIR (w standardowych albo zredukowanych dawkach)
- w przypadku wystąpienia nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, związanych z leczeniem, leczenie niraparybem i/lub AA powinno zostać przerwane, jeśli nie osiągnięto kontroli objawów, przy postępowaniu zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku; leczenie może zostać włączone ponownie po wycofaniu objawów do stopnia 1, albo stany wyjściowego, albo osiągnięcia kontroli objawów, przy postępowaniu zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku; jeśli niemożliwe jest jednoznaczne przypisanie związku występujących objawów ze stosowaniem NIR albo AA, należy przerwać stosowanie obu leków
- w przypadku wystąpienia nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, związanych z leczeniem konieczne, które utrzymują się przez więcej niż 28 dni, u pacjentów stosujących NIR w dawce 100 mg, konieczne jest odstawienie leku
- w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego stopnia 4, konieczne jest trwałe zakończenie leczenia niraparybem oraz AA
- w przypadku podejrzenia zespołu tylnej encefalopatii nadciśnieniowej, konieczna jest natychmiastowa przerwanie leczenia niraparybem i skierowanie dziecka do neurologa, w razie potwierdzenia tego zespołu, konieczne jest trwałe odstawienie tabletki łącznej, dopuszcza się kontynuację leczenia za pomocą AA i prednizonu

**AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)**

- w protokole zamieszczono szczegółowe zasady postępowania w razie wystąpienia zwiększenia aktywności AST/ALT albo wzrostu stężenia bilirubiny, spadku PLT albo liczby neutrofilów oraz hipokaliemii

**Kontynuacja leczenia:** w razie przedwczesnego ukończenia badania albo jego przerwania przez sponsora, pacjenci odnoszący korzyści ze stosowanego leczenia będą dalej otrzymywać leczenie, do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, lub alternatywnych metod, pozwalających na dostęp do leczenia

**Leczenie dodatkowe:**

- Terapia deprywacji androgenowej (ADT)

Ciągłe stosowanie GnRHa jest obowiązkowe dla wszystkich pacjentów, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej. ADT powinna zostać rozpoczęta rozpoczęta  $\geq 14$  dni przed randomizacją. Wyboru preparatu dokonuje badacz. Jego dawkowanie powinno być zgodne z obowiązującą rejestracją, zmiany dawkowania powinny być stosowane jedynie, jeśli jest to wskazane klinicznie, aby utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu.

**Dozwolone leczenie towarzyszące:**

- Interwencje stosowane w celu opanowania powikłań związanych z miejscową progresją choroby: przezcewkowa resekcja prostaty (TURP), wszczepienie stentów moczowodowych lub miejscowa radioterapia
- transfuzje i podania hematopoetycznych czynników wzrostu, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obowiązującymi w danym ośrodku (należy pamiętać, że podaż składników krwi i preparatów krwiopochodnych oraz czynników wzrostu w okresie  $\leq 28$  dni przed randomizacją jest niedozwolone)
- zwiększanie dawki prednizonu o 5 mg/dobę jest dozwolone w celu leczenia opornych zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem mineralokortykosteroidów (powinno zostać udokumentowane)

**Niedozwolone leczenie towarzyszące**

- Leki w fazie badań, inne niż niraparyb
- Inne terapie przeciwnowotworowe (w tym immunoterapia i chemioterapia)
- Inne terapie ogólnoustrojowe, które oddziałują na oś androgenową (np. antyandrogeny, inhibitory CYP17), z wyjątkiem ciągłego leczenia GnRHa
- Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo ( $>5$  mg prednizonu lub równoważnik) w trakcie badania jest niedozwolone. Krótkotrwałe stosowanie ( $\leq 4$  tygodnie, wraz z fazą redukcji dawki leku) i miejscowe stosowanie steroidów (np. wziewnych, miejscowych, podawanych bezpośrednio do oka i dostawowo) jest dozwolone, jeśli istnieją ku temu wskazania kliniczne.
- Testosteron
- Dietylostilbestrol (DES) lub inne podobne agonisty receptora estrogenowego
- Spironolakton
- Radiofarmaceutyki, takie jak rad-223 ( $^{223}\text{Ra}$ ), stront ( $^{89}\text{Sr}$ ) lub samar ( $^{153}\text{Sm}$ )
- Silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna)

**Leczenie towarzyszące dozwolone z ograniczeniami:**

- Substraty CYP2D6 (należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu AA i produktów aktywowanych/metabolizowanych przez CYP2D6, szczególnie jeśli mają wąski zakres terapeutyczny), należy rozważyć redukcję dawek leków metabolizowanych przez CYP2D6
- Substraty CYP2C8; wskazane jest monitorowanie pacjentów pod kątem występowania objawów toksycznych związanych ze stosowaniem substratów CYP2C8, dla leków o wąskim zakresie terapeutycznym, stosowanym łącznie z AA.

- 1 objawy miejscowe (wzrost poziomu PSA, konieczność założenia cewnika albo zapotrzebowanie na radioterapię) nie są uznawane za wystarczające powody do odstawienia leczenia.

**Otrzymane leczenie:**

| Parametr                       | NIR+AAP+ADT | AAP+ADT+PBO |
|--------------------------------|-------------|-------------|
| czas leczenia, mediana [mies.] | 25,3        | 22,5        |
| Compliance, mediana            | 97,0%       | 99,3%       |

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)

| Liczba pacjentów przyjmujących >80% przepisanych tabletek | 89,9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 94,8% |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Kontynuacja leczenia                                      | 54%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 44%   |
| Populacja                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
| <b>Kryteria włączenia</b>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat (lub wiek wyrażenia zgody, zgodnie z lokalnymi regulacjami)</li> <li>Rozpoznanie gruczolaka gruczołu krokowego w badaniu histopatologicznym</li> <li>Choroba przerzutowa, z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK lub MRI (w przypadku zmian w tkankach miękkich) albo scyntygrafii kości z użyciem technetu-99m (w przypadku zmian kostnych). U pacjentów z pojedynczą zmianą kostną stwierdzoną w scyntygrafii z użyciem <math>^{99m}\text{Tc}</math>, bez innych pozawęzłowych zmian przerzutowych, wymagane jest potwierdzenie przerzutu do kości w TK lub MRI. <ul style="list-style-type: none"> <li>uczestnicy z chorobą obejmującą wyłącznie węzły chłonne nie kwalifikują się do udziału w badaniu.</li> </ul> </li> <li>Przynajmniej jedna szkodliwa (<i>deleterious</i>), germinalna lub somatyczna zmiana w obrębie genów HRR: BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L</li> <li>Status sprawności oceniony na 0-2 wg ECOG</li> <li>Terapia deprywacji androgenów, ADT (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna) rozpoczęta <math>\geq 14</math> dni przed randomizacją i kontynuowana w trakcie leczenia. W przypadku rozpoczęcia stosowania GnRH <math>\leq 28</math> dni przed randomizacją wymagane było stosowanie antyandrogeny I generacji <math>\geq 14</math> dni przed randomizacją (odstawionego przed randomizacją).</li> <li>W przypadku wcześniejszego stosowania docetakselu należy spełnić następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>maksymalnie 6 cykli terapii docetaksem stosowane w ramach leczenia mCSPC</li> <li>otrzymanie ostatniej dawki leku <math>\leq 3</math> miesiące przed randomizacją</li> <li>utrzymanie odpowiedzi na docetaksel (StD lub lepsza), na podstawie oceny badań obrazowych przez badacza i/lub poziomu PSA przed randomizacją</li> </ul> </li> <li>Inne dopuszczalne wcześniejsze terapie dla mCSPC: <ul style="list-style-type: none"> <li>Maksymalnie 1 cykl radioterapii i 1 interwencja chirurgiczna zastosowane w celu łagodzenia objawów raka gruczołu krokowego (np. niekontrolowanego bólu, zagrażającego ucisku rdzenia kręgowego lub objawów niedrożności). Uczestnicy, u których zastosowano radioterapię lub interwencje chirurgiczne obejmujące wszystkie znane ogniska przerzutowe, zostaną wykluczeni z udziału w badaniu. Radioterapia musi zostać zakończona przed randomizacją.</li> <li>Maksymalnie 6 miesięcy ADT przed randomizacją.</li> <li>Maksymalnie 45 dni stosowania AAP przed randomizacją.</li> <li>Ketokonazol <math>\leq 2</math> tygodnie przed randomizacją z powodu raka prostaty.</li> <li>Maksymalnie 2 tygodnie stosowania ketokonazolu w leczeniu raka gruczołu krokowego, przed randomizacją.</li> </ul> </li> <li>Dozwolone wcześniejsze metody leczenia miejscowego raka gruczołu krokowego obejmują radykalną prostatektomię (z wycięciem węzłów chłonnych lub bez), radioterapię i inne miejscowe metody leczenia raka gruczołu krokowego, zgodne ze standardami opieki obowiązującymi w danym ośrodku. <ul style="list-style-type: none"> <li>jeśli stosowano ADT lub antyandrogeny I generacji w leczeniu miejscowym, wymagano, aby: łączny czas trwania ADT wynosi <math>\leq 3</math> lata, z zakończeniem terapii <math>\geq 1</math> rok przed randomizacją; a łączny czas leczenia antyandrogenem pierwszej generacji to <math>\leq 3</math> lata, z zakończeniem terapii <math>\geq 1</math> rok przed randomizacją</li> </ul> </li> <li>Kryteria laboratoryjne (w ramach skryningu) <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math>,</li> <li>Stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl, bez konieczności transfuzji przez <math>\geq 28</math> dni,</li> <li>PLT <math>\geq 100 \times 10^9/\text{l}</math>,</li> <li>Stężenie kreatyniny <math>\leq 2 \times \text{GGN}</math></li> <li>Stężenie potasu w surowicy <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> <li>Bilirubina całkowita w surowicy <math>\leq 1,5 \times \text{GGN}</math>, lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times \text{GGN}</math> (uwaga: u pacjentów z zespołem Gilberta, z bilirubiną całkowitą <math>&gt; 1,5 \times \text{GGN}</math>, należy oznaczyć bilirubinę</li> </ul> </li> </ul> |       |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)

bezpośrednią i pośrednią; jeśli bilirubina bezpośrednia wynosi  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ , pacjent może zostać zakwalifikowany do badania),

– AST lub ALT  $\leq 3 \times \text{GGN}$ .

- Zdolność do połykania tabletek badanego leku w całości.
- Świadoma zgoda (pisemna lub zdalna) potwierdzająca zrozumienie celu badania i procedur wymaganych do jego przeprowadzenia oraz gotowość do wzięcia w nim udziału w badaniu, w tym dostarczenia próbki DNA.
- Zgoda na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji, uznanej za właściwą przez badacza i zgodnej z wymaganiami protokołu, podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu
- Zgoda na brak donacji nasienia podczas leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu.

#### Kryteria wykluczenia

- Histologiczne cechy zgodne z rakiem drobnokomórkowym lub rakiem neuroendokrynnym gruczołu krokowego
- Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP
- Wcześniejsze leczenie raka prostaty terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (np. apalutamid, enzalutamid, darolutamid), immunoterapią lub radiofarmaceutykami (dopuszczono pewne wyjątki)
- Nieprawidłowa czynność nadnerczy w wywiadzie.
- Podczas badania niedozwolone jest długotrwałe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów ( $>5$  mg prednizonu lub równoważnik). Natomiast, krótkotrwała kortykosteroidoterapia systemowa ( $\leq 4$  tygodnie, wraz z redukcją dawki) oraz miejscowe stosowanie steroidów (np. steroidy wziewne, miejscowe, podawane bezpośrednio na powierzchnię oka i dostawowo) są dozwolone, jeśli istnieją wskazania kliniczne do ich stosowania.
- Aktywne nowotwory (postępujące lub wymagające zmiany leczenia w ciągu ostatnich 24 miesięcy), inne niż choroba leczona w ramach badania. Jedyne dozwolone wyjątki to: nienaciekający mięśniówki rak pęcherza moczowego; nowotwór złośliwy skóry (czerniak lub nowotwór nieczerniakowy) leczony w ciągu ostatnich 24 miesięcy, uznany za całkowicie wyleczony; zrazikowy/przewodowy rak piersi *in situ*, odpowiednio wyleczony; nowotwór uznany za wyleczony, z minimalnym ryzykiem nawrotu.
- Rozpoznanie MDS/AML aktualnie lub w wywiadzie.
- Ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją: ciężka/niestabilna dławica, zawał mięśnia sercowego, objawowa zastoinowa niewydolność serca, klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna) lub klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu).
- Utrzymujące się niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP  $>160$  mmHg lub DBP  $>100$  mmHg). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie mogą zostać zakwalifikowani do badania, pod warunkiem, że ciśnienie krwi będzie kontrolowane w określonych granicach za pomocą leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- Znana alergia, nadwrażliwość lub nietolerancja składników niraparybu, octanu abirateronu (AA) lub tabletki łączonej AA/niraparyb (FDC, *fixed-dose combination*).
- Jakikolwiek stan medyczny, będący przeciwwskazaniem do stosowania prednizonu
- Otrzymanie interwencji ocenianej w badaniach klinicznych (w tym szczepionek eksperymentalnych) lub stosowanie inwazyjnego eksperymentalnego urządzenia medycznego w ciągu 30 dni przed planowanym pierwszą dawką leku badanego
- Do udziału w badaniu nie dopuszcza się pacjentów, z jednym z następujących zdarzeń występujących w ciągu  $\leq 28$  dni przed randomizacją:
- Transfuzja (płytek krwi lub czerwonych krwinek), czynniki wzrostu krwiotwórczego lub poważna operacja  $\leq 28$  dni przed randomizacją. transfuzja KKP lub KKCz, otrzymanie hematopoetycznych czynników wzrostu, przebycie poważnej operacji (wskazana jest konsultacja ze sponsorem, w celu ustalenia, co należy uznać za poważną operację)
- Kryteria wykluczenia pacjentów HIV-pozytywnych:
  - brak terapii antyretrowirusowej o wysokiej aktywności lub czas leczenia  $<4$  tygodnie,
  - stosowanie terapii antyretrowirusowej, która może zakłócać działanie badanych leków (wskazana jest konsultacja ze sponsorem, w celu oceny stosowanych leków, przed włączeniem);

AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja *Attard 2025*, doniesienie konferencyjne *Rathkopf 2025*, nieopublikowane dane CSR 2026)

- zmiana w terapii antyretrowirusowej w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem (z wyjątkiem sytuacji, gdy zmiany dokonano po konsultacji ze sponsorem, w celu uniknięcia potencjalnej interakcji z lekiem badanym);
- liczba CD4 <350 podczas skryningu
- zakażenie oportunistyczne, definiujące AIDS, stwierdzone w ciągu 6 miesięcy przed skryningiem,
- wiremia >400 kopii/ml.
- Aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby; encefalopatia, wodobrzusze lub zaburzenia krzepnięcia wtórne do dysfunkcji wątroby.
- Umiarkowane lub poważne zaburzenie czynności wątroby (klasa B i C wg klasyfikacji Child-Pugh).

| Charakterystyka populacji <sup>^</sup><br>[populacja ogólna]                    | Wiek, mediana (zakres) [lata]                                                                                   | Stan sprawności wg ECOG, n (%)      | Wynik w skali Gleasona w momencie początkowej diagnozy, n (%) | Czas od rozpoczęcia ADT stosowanej w leczeniu choroby przerzutowej, mediana (zakres) [mies.] |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| NIR+AAP+ADT (N=348)                                                             | 68 (40-88)                                                                                                      | 0: 242 (69,5%)<br>≥1: 106 (30,5%)*  | ≤7: 60 (17,2%)<br>>7: 276 (79,3%)<br>Nieznany: 12 (3,4%)      | 2,46 (0,2-6,2)                                                                               |
| AAP+ADT+PBO (N=348)                                                             | 67 (40-92)                                                                                                      | 0: 218 (62,6%)<br>≥1: 130 (37,4%)*  | ≤7: 68 (19,5%)<br>>7: 262 (75,3%)<br>Nieznany: 18 (5,2%)      | 2,30 (0,1-6,2)                                                                               |
| Charakterystyka populacji <sup>^</sup><br>[podgrupa z mutacją w efektorach HRR] | Wiek, mediana (zakres) [lata]                                                                                   | Stan sprawności wg ECOG, n (%)      | Wynik w skali Gleasona w momencie początkowej diagnozy, n (%) | Czas od rozpoczęcia ADT stosowanej w leczeniu choroby przerzutowej, mediana (zakres) [mies.] |
| NIR+AAP+ADT (N=230)                                                             | 68 (41-88)                                                                                                      | 0: 162 (70,4%)<br>≥1: 68 (29,6%)*   | ≤7: 19 (8,3%)<br>>7: 200 (87,0%)<br>Nieznany: 11 (4,8%)       | 2,27 (0,2-6,2)                                                                               |
| AAP+ADT+PBO (N=226)                                                             | 66 (40-92)                                                                                                      | 0: 147 (65,0%)<br>≥1: 79 (35,0%)*   | ≤7: 20 (8,8%)<br>>7: 201 (88,9%)<br>Nieznany: 5 (2,2%)        | 2,30 (0,3-6,1)                                                                               |
| Charakterystyka populacji <sup>^</sup><br>[podgrupa BRCA]                       | Wiek, mediana (zakres) [lata]                                                                                   | Stan sprawności wg ECOG, n (%)      | Wynik w skali Gleasona w momencie początkowej diagnozy, n (%) | Czas od rozpoczęcia ADT stosowanej w leczeniu choroby przerzutowej, mediana (zakres) [mies.] |
| NIR+AAP+ADT (N=191)                                                             | 67 (41-88)                                                                                                      | 0: 133 (69,6%)<br>≥1: 58 (30,4%)*   | ≤7: 25 (13,1%)<br>>7: 160 (83,8%)<br>Nieznany: 6 (3,1%)       | 2,14 (0,2–6,0%)                                                                              |
| AAP+ADT+PBO (N=196)                                                             | 66 (44-92)                                                                                                      | 0: 130 (66,3%)<br>≥1: 66 (33,7%)*   | ≤7: 30 (15,3%)<br>>7: 158 (80,6%)<br>Nieznany: 8 (4,1%)       | 2,32 (0,3–6,1%)                                                                              |
| Wyjściowe różnice między grupami                                                | Charakterystyki wyjściowe kliniczne i demograficzne pacjentów były ogółem dobrze zbalansowane pomiędzy grupami. |                                     |                                                               |                                                                                              |
| Przeptyw chorych                                                                | Populacja ogólna                                                                                                | Podgrupa z mutacją w efektorach HRR |                                                               | Podgrupa BRCA                                                                                |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

**AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)**

|                                     |                                                                                                                                                         |              |              |              |              |              |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Ramy czasowe badania                | 21.12.2020 <sup>1</sup> – 07.01.2025 <sup>2</sup>                                                                                                       |              |              |              |              |              |
| Skryning                            | 986 <sup>3</sup>                                                                                                                                        |              |              |              |              |              |
| Wykluczenie                         | wykluczono 290 pacjentów, z powodu niespełnienia najważniejszych kryteriów selekcji                                                                     |              |              |              |              |              |
| Randomizacja                        | ogółem w procesie randomizacji uwzględniono 696 osób, w tym:<br>387 (56%) pacjentów z mutacją BRCA1/2<br>456 (66%) pacjentów z mutacją w efektorach HRR |              |              |              |              |              |
|                                     | 348 (100%)                                                                                                                                              | 348 (100%)   | 230 (100%)   | 226 (100%)   | 191 (100%)   | 196 (100%)   |
| Otrzymanie leczenia                 | 347 (99,71%*)                                                                                                                                           | 348 (100%*)  | 230 (100%)   | 226 (100%)   | 191 (100%)   | 196 (100%)   |
| Przedwczesne zakończenie leczenia   | 158 (45,4%*)                                                                                                                                            | 196 (56,3%*) | 97 (42,2%*)  | 127 (56,2%*) | 79 (41,4%*)  | 116 (59,2%*) |
| – progresja choroby                 | 93 (26,7%*)                                                                                                                                             | 149 (42,8%*) | 61 (26,5%*)  | 101 (44,7%*) | 50 (26,2%*)  | 93 (47,4%*)  |
| – AEs                               | 38 (10,9%*)                                                                                                                                             | 24 (6,9%*)   | 24 (10,4%*)  | 13 (5,8%*)   | 19 (9,9%*)   | 12 (6,1%*)   |
| – wycofanie zgody pacjenta          | 22 (6,3%*)                                                                                                                                              | 12 (3,4%*)   | 10 (4,3%*)   | 8 (3,5%*)    | 9 (4,7%*)    | 6 (3,1%*)    |
| – decyzja badacza                   | 4 (1,1%*)                                                                                                                                               | 7 (2,0%*)    | 1 (0,4%*)    | 3 (1,3%*)    | 0 (0,0%*)    | 3 (1,5%*)    |
| – non-compliance                    | 0 (0,0%*)                                                                                                                                               | 1 (0,3%*)    | 0 (0,0%*)    | 0 (0,0%*)    | 0 (0,0%*)    | 0 (0,0%*)    |
| – inne                              | 1 (0,3%*)                                                                                                                                               | 3 (0,9%*)    | 1 (0,4%*)    | 2 (0,9%*)    | 1 (0,5%*)    | 2 (1,0%*)    |
| Kontynuacja leczenia <sup>4</sup>   | 189 (54,3%*)                                                                                                                                            | 152 (43,7%*) | 133 (57,8%*) | 80 (35,4%*)  | 112 (58,6%*) | 80 (40,8%*)  |
| Analiza skuteczności <sup>5</sup>   | 348 (100%)                                                                                                                                              | 348 (100%)   | 230 (100%)   | 226 (100%)   | 191 (100%)   | 196 (100%)   |
| Analiza bezpieczeństwa <sup>6</sup> | 347 (99,71%*)                                                                                                                                           | 348 (100%*)  | 230 (100%)   | 226 (100%)   | 191 (100%*)  | 196 (100%*)  |

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

1 rekrutację pacjentów do badania prowadzono w okresie od 21.12.2020 do 20.07.2023;

2 data zakończenia zbierania danych dla analizy opisywanej w publikacji Attard 2025;

3 wstępnym przesiewem dla AMPLITUDE objęto 5903 pacjentów – wykonano u nich badanie sekwencjonowania nowej generacji DNA tkanki guza [FoundationOne CDx; Foundation Medicine] lub surowicy [FoundationOne Liquid CDx; Foundation Medicine] albo DNA linii zarodkowej [Invitae Multi-Cancer Panel; Invita] (w testowaniu wykorzystując wyniki testów wykonywanych w laboratorium centralnym) i uzyskano wiarygodne wyniki. U 1054 badanych osób wykryto obecność co najmniej jednej mutacji w genie HRR, zdefiniowanej w protokole (BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) i 665 spośród tych osób poddano pełnemu skryningowi. Dodatkowo, skryningiem objęto 321 osób, u których stwierdzono występowanie poszukiwanych mutacji innymi sposobami, w tym 235 osób, których kwalifikowano do prowadzonego przez tego samego sponsora prospektywnego badania PREVALENCE, oceniającego częstość występowania defektów genów naprawy DNA u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, oraz 86 osób, u których zaakceptowano wyniki lokalnych testów;

4 kontynuacja leczenia w momencie DCO 07.01.2025;

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)

- 5 w analizie skuteczności uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT, *intention-to-treat*);  
 6 w analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

### Wyniki

#### Analiza skuteczności, NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO (Attard 2025)

|                                                               |                    | NIR+AAP+ADT |                             | AAP+ADT+PBO |                             | HR (95% CI)                   |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                                                               |                    | n/N         | Mediana (95% CI)<br>[mies.] | n/N         | Mediana (95% CI)<br>[mies.] |                               |
| • Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) |                    |             |                             |             |                             |                               |
| BRCA1/2                                                       | Ocena bada-<br>cza | 57/191      | NO (41,2; NO)               | 93/196      | 26,0 (22,1; 41,2)           | 0,52 (0,37; 0,72); p < 0,0001 |
|                                                               | Ocena BICR         | 54/191      | NO (NO; NO)                 | 88/196      | 26,3 (19,9; NO)             | 0,51 (0,37; 0,72); p < 0,0001 |
| Efektor<br>HRR+                                               | Ocena bada-<br>cza | 71/230      | NO (41,2; NO)               | 102/22<br>6 | 27,6 (25,6; NO)             | 0,57 (0,42; 0,77); p = 0,0003 |
|                                                               | Ocena BICR         | 68/230      | NO (40,4; NO)               | 97/226      | 29,5 (22,1; NO)             | 0,58 (0,43; 0,80); p = 0,0006 |
| ITT                                                           | Ocena bada-<br>cza | 113/348     | NO (41,2; NO)               | 151/34<br>8 | 29,5 (25,8; NO)             | 0,63 (0,49; 0,80); p = 0,0001 |
|                                                               | Ocena BICR         | 103/348     | NO (40,4; NO)               | 140/34<br>8 | 40,2 (26,3; NO)             | 0,61 (0,47; 0,79); p = 0,0001 |
| • Przeżycie całkowite (OS)                                    |                    |             |                             |             |                             |                               |
| BRCA1/2                                                       | Ocena bada-<br>cza | 44/191      | NO (NO; NO)                 | 61/196      | NO (36,2; NO)               | 0,75 (0,51; 1,11); p = 0,15   |
| Efektor<br>HRR+                                               | Ocena bada-<br>cza | bd./230     | NO                          | bd./226     | NO                          | 0,81 (0,57; 0,74)             |
| ITT                                                           | Ocena bada-<br>cza | 85/348      | NO (NO; NO)                 | 108/34<br>8 | NO (41,3; NO)               | 0,79 (0,59; 1,04); p = 0,10   |
| • Czas do progresji choroby (TSP)                             |                    |             |                             |             |                             |                               |
| BRCA1/2                                                       | Ocena bada-<br>cza | 31/191      | NO (NO; NO)                 | 66/196      | NO (39,7; NO)               | 0,44 (0,29; 0,68); p = 0,0001 |
| Efektor<br>HRR+                                               | Ocena bada-<br>cza | bd./230     | NO                          | bd./226     | NO                          | 0,49 (0,33; 0,74)             |
| ITT                                                           | Ocena bada-<br>cza | 57/348      | NO (NO; NO)                 | 104/34<br>8 | NO (43,1; NO)               | 0,50 (0,36; 0,69); p < 0,0001 |
| • Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej                |                    |             |                             |             |                             |                               |
| BRCA1/2                                                       | Ocena bada-<br>cza | bd./191     | 44,6                        | bd./196     | 30,0                        | 0,47 (0,33; 0,66); p < 0,0001 |
| Efektor<br>HRR+                                               | Ocena bada-<br>cza | bd./230     | 44,6                        | bd./226     | 33,6                        | 0,50 (0,36; 0,69)             |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

**AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)**

|                                                                   |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------------------------------------|
| ITT                                                               | Ocena bada-<br>cza | bd./348                 | 44,6               | bd./348                 | NO                 | 0,54 (0,41; 0,70)                          |
| • Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)                        |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
| BRCA1/2                                                           | Ocena bada-<br>cza | bd./191                 | NO                 | bd./196                 | 44,0               | 0,59 (0,41; 0,83); p = 0,0026              |
| Efektor<br>HRR+                                                   | Ocena bada-<br>cza | bd./230                 | NO                 | bd./226                 | 44,0               | 0,63 (0,45; 0,87)                          |
| ITT                                                               | Ocena bada-<br>cza | bd./348                 | NO                 | bd./348                 | 44,0               | 0,66 (0,51; 0,86)                          |
| • Czas do progresji PSA                                           |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
| BRCA1/2                                                           | Ocena bada-<br>cza | bd./191                 | NO                 | bd./196                 | 25,5               | 0,41 (0,29; 0,59); p < 0,0001              |
| Efektor<br>HRR+                                                   | Ocena bada-<br>cza | bd./230                 | NO                 | bd./226                 | 29,0               | 0,48 (0,35; 0,66)                          |
| ITT                                                               | Ocena bada-<br>cza | bd./348                 | NO                 | bd./348                 | 29,0               | 0,50 (0,39; 0,65)                          |
|                                                                   |                    | n/N (%)                 |                    | n/N (%)                 |                    | RB (95% CI)                                |
| • Odpowiedź na leczenie (ORR)                                     |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
| BRCA1/2                                                           | Ocena bada-<br>cza | 48/63 (76,2%)           |                    | 53/72 (73,6%)           |                    | 1,04 (0,95; 1,26); p = 0,73                |
| Efektor<br>HRR+                                                   | Ocena bada-<br>cza | 58/76 (76,3%)           |                    | 58/79 (73,4)            |                    | 1,04 (0,87; 1,25)                          |
| ITT                                                               | Ocena bada-<br>cza | 76/106 (71,7%)          |                    | 81/110 (73,6%)          |                    | 0,97 (0,83; 1,15)                          |
| • Potwierdzona odpowiedź PSA                                      |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
| BRCA1/2                                                           | Ocena bada-<br>cza | 88,5%                   |                    | 85,7%                   |                    | 1,03 (0,96; 1,12); p = 0,42                |
| Efektor<br>HRR+                                                   | Ocena bada-<br>cza | 87,0%                   |                    | 85,8%                   |                    | 1,01 (0,94; 1,09)                          |
| ITT                                                               | Ocena bada-<br>cza | 87,6%                   |                    | 86,2%                   |                    | 1,02 (0,96; 1,08)                          |
|                                                                   |                    | mediana [mies.]         |                    | mediana [mies.]         |                    | HR (95% CI)                                |
| • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)                       |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
| ITT                                                               | Ocena bada-<br>cza | bd.                     |                    | bd.                     |                    | 0,55 (0,35; 0,86); p = 0,008               |
|                                                                   |                    | Śr. wart.<br>pocz. (SD) | Śr. zmiana<br>(SE) | Śr. wart.<br>pocz. (SD) | Śr. zmiana<br>(SE) | Ocena istotności różnicy<br>między grupami |
| • Ocena jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL) (Rathkopf 2025) |                    |                         |                    |                         |                    |                                            |
| FACT-G (0–108 pkt)                                                |                    | 79,7 (14,9)             | 0,02 (0,50)        | 79,3 (15,2)             | 0,77 (0,50)        | p = 0,289                                  |

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

AMPLITUDE (NCT04497844, publikacja Attard 2025, doniesienie konferencyjne Rathkopf 2025, nieopublikowane dane CSR 2026)

|                                                                 |                 |              |                 |              |                                |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|--------------------------------|
| FACT-P (0–156 pkt)                                              | 113,3 (20,2)    | -0,05 (0,67) | 112,7 (20,4)    | 1,22 (0,67)  | p = 0,181                      |
| FACT-P, podskala PWB (0–28 pkt)                                 | 23,5 (4,6)      | -0,43 (0,15) | 23,6 (4,4)      | -0,01 (0,15) | p = 0,0467                     |
| EQ-5D-5L VAS (0–100 pkt)                                        | 74,9 (17,4)     | 1,82 (0,63)  | 73,9 (18,6)     | 2,59 (0,63)  | p = 0,390                      |
|                                                                 | Mediana [mies.] |              | Mediana [mies.] |              | HR (95% CI)                    |
| BPI-SF: Czas do progresji w zakresie nasilenia najgorszego bólu | NO              |              | NO              |              | 0,95 (0,72; 1,26),<br>p = 0,71 |

**Analiza bezpieczeństwa, NIR+AAP+ADT, N=347 vs AAP+ADT+PBO, N=348 (Attard 2025)**

| AEs, ogólne kategorie                           | NIR+AAP+ADT |            | AAP+ADT+PBO |            |
|-------------------------------------------------|-------------|------------|-------------|------------|
| AEs ogółem                                      | 346 (99,7%) |            | 341 (98,0%) |            |
| AEs o nasileniu 3 lub 4 stopnia                 | 261 (75,2%) |            | 205 (58,9%) |            |
| Ciężkie AEs (SAEs)                              | 136 (39,2%) |            | 96 (27,6%)  |            |
| AEs prowadzące do zakończenia leczenia          | 51 (14,7%)  |            | 36 (10,3%)  |            |
| AEs prowadzące do zgonu                         | 14 (4,0%)   |            | 7 (2,0%)    |            |
| AEs prowadzące do redukcji dawki                | 76 (21,9%)  |            | 24 (6,9%)   |            |
| AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia | 232 (66,9%) |            | 147 (42,2%) |            |
| AEs u ≥15% pacjentów                            | NIR+AAP+ADT |            | AAP+ADT+PBO |            |
|                                                 | ogółem      | ≥3 stopnia | ogółem      | ≥3 stopnia |
| Niedokrwistość [AESI]                           | 179 (51,6)  | 101 (29,1) | 83 (23,9)   | 16 (4,6)   |
| Nadciśnienie tętnicze [AESI]                    | 152 (43,8)  | 92 (26,5)  | 113 (32,5)  | 64 (18,4)  |
| Zaparcia                                        | 122 (35,2)  | 0          | 57 (16,4)   | 1 (0,3)    |
| Nudności                                        | 107 (30,8)  | 0          | 50 (14,4)   | 0          |
| Zmęczenie                                       | 91 (26,2)   | 7 (2,0)    | 64 (18,4)   | 4 (1,1)    |
| Hipokaliemia [AESI]                             | 90 (25,9)   | 40 (11,5)  | 70 (20,1)   | 38 (10,9)  |
| Neutropenia [AESI]                              | 76 (21,9)   | 33 (9,5)   | 28 (8,0)    | 7 (2,0)    |
| Artralgia                                       | 73 (21,0)   | 2 (0,6)    | 74 (21,3)   | 6 (1,7)    |
| Ból pleców                                      | 68 (19,6)   | 12 (3,5)   | 77 (22,1)   | 5 (1,4)    |
| Małopłytkowość [AESI]                           | 66 (19,0)   | 24 (6,9)   | 20 (5,7)    | 1 (0,3)    |
| COVID-19                                        | 65 (18,7)   | 3 (0,9)    | 71 (20,4)   | 4 (1,1)    |
| Uderzenia gorąca                                | 63 (18,2)   | 0          | 48 (13,8)   | 0          |
| Leukopenia                                      | 58 (16,7)   | 16 (4,6)   | 18 (5,2)    | 1 (0,3)    |
| Wymioty                                         | 56 (16,1)   | 3 (0,9)    | 30 (8,6)    | 0          |
| Obrzęk obwodowy [AESI]                          | 55 (15,9)   | 1 (0,3)    | 42 (12,1)   | 0          |

**Akeega**  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

**AMPLITUDE** (NCT04497844, publikacja *Attard 2025*, doniesienie konferencyjne *Rathkopf 2025*, nieopublikowane dane *CSR 2026*)

|                              |           |         |           |          |
|------------------------------|-----------|---------|-----------|----------|
| Zmniejszenie masy ciała      | 53 (15,3) | 4 (1,2) | 18 (5,2)  | 0        |
| Wzrost aktywności ALT [AESI] | 22 (6,3)  | 6 (1,7) | 54 (15,5) | 17 (4,9) |

#### Uwagi

- Randomizacja metodą permutacji blokowej, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS, *interactive web randomization system*); pacjentów przypisywano w stosunku 1:1 do grup NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; czynniki stratyfikacji wykorzystane w procesie randomizacji to: rodzaj zmutowanego genu HRR (mutacja BRCA2 vs CDK12 vs inne), wcześniejsze leczenie docetakselem (tak vs nie) i wielkość zmian przerzutowych (wysoka vs niska objętość zmian).
- W okresie od 21 grudnia 2020 do 20 lipca 2023, randomizacji w stosunku 1:1 poddano 696 pacjentów (NIR+AAP+ADT – 348, AAP+ADT+PBO – 348), w tym 387 osób (56%) miało mutację w genach BRCA1 lub BRCA2, a 456 (66%) – mutację w genach kodujących białka efektorowe.
- W publikacji *Attard 2025* (DCO: 07.01.2025, mediana *follow-up*: 30,8 mies.) przedstawiono wyniki pierwszej i, jednocześnie końcowej analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (rPFS) oraz analizy *interim* dla drugorzędowych punktów końcowych, w tym OS.
- W protokole badania nie przewidziano możliwości *crossover* pomiędzy grupami

## Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy   | Udział w opracowaniu raportu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDAKTA] | redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [REDAKTA] | ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| [REDAKTA] | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, opis skal, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo |
| [REDAKTA] | przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis analizy sieciowej (NMA) Zleceniodawcy, korekta i formatowanie tekstu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| [REDAKTA] | dyskusja, ograniczenia, wnioski, skróty i piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| [REDAKTA] | opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji), opis badań wtórnych, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| [REDAKTA] | bieżące konsultacje statystycznie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## Spis Tabel

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....                                                                                                              | 20 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....                                                                                                             | 21 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....                                                                                                                          | 22 |
| Tabela 4. Kryteria PICOS.....                                                                                                                                                                                                      | 22 |
| Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania <i>AMPLITUDE</i> ; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                                                      | 33 |
| Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>AMPLITUDE</i> .....                                                                                                                                                         | 34 |
| Tabela 7. Ocena mocy w badaniu <i>AMPLITUDE</i> ; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                                                                  | 35 |
| Tabela 8. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>AMPLITUDE</i> ; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                        | 38 |
| Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>AMPLITUDE</i> ; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                                                          | 39 |
| Tabela 10. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>AMPLITUDE</i> według narzędzia RoB2.....                                                                 | 40 |
| Tabela 11. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>AMPLITUDE</i> .....                                                                                                                                       | 44 |
| Tabela 12. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>AMPLITUDE</i> ; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                 | 48 |
| Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>AMPLITUDE</i> ; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                                               | 51 |
| Tabela 14. Zużycie leku i modyfikacja dawkowania; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, SR 2026); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                                                 | 53 |
| Tabela 15. Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego zastosowane u pacjentów włączonych do badania <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                             | 55 |
| Tabela 16. Kolejne terapie przeciwnowotworowe otrzymane przez pacjentów włączonych do badania <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO.....                                                                      | 56 |
| Tabela 17. Definicje punktów końcowych ocenianych w ramach badania <i>AMPLITUDE</i> .....                                                                                                                                          | 57 |
| Tabela 18. Populacje wyróżnione w badaniu <i>AMPLITUDE</i> .....                                                                                                                                                                   | 60 |
| Tabela 19. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).....                                                                          | 61 |
| Tabela 20. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – analiza w podgrupach na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025)..... | 62 |
| Tabela 21. [REDACTED].....                                                                                                                                                                                                         | 64 |

|                                                                                                                                                                   |       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|
| Tabela 22.                                                                                                                                                        | ..... | 66 |
| Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                                                | ..... | 69 |
| Tabela 24.                                                                                                                                                        | ..... | 70 |
| Tabela 25. Czas do progresji choroby (TSP); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                                         | ..... | 73 |
| Tabela 26. Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                            | ..... | 74 |
| Tabela 27. Kolejne terapie przeciwnowotworowe w populacji ITT; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                                | ..... | 75 |
| Tabela 28. Czas do drugiej progresji choroby; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                                       | ..... | 76 |
| Tabela 29. Czas do progresji PSA; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                                                   | ..... | 77 |
| Tabela 30. Odpowiedź na leczenie (ORR); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                                             | ..... | 78 |
| Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025, CSR 2026).                                     | ..... | 79 |
| Tabela 32. Potwierdzona odpowiedź PSA; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                                                        | ..... | 80 |
| Tabela 33. Narzędzia służące do oceny jakości życia w badaniu <i>AMPLITUDE</i> .                                                                                  | ..... | 80 |
| Tabela 34. Ocena jakości życia zależnej od zdrowia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Rathkopf 2025).                                         | ..... | 82 |
| Tabela 35. Czas do progresji w zakresie nasilenia najgorszego bólu (kwestionariusz BPI-SF); NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Rathkopf 2025). | ..... | 83 |
| Tabela 36. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                                    | ..... | 84 |
| Tabela 37. Zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                                    | ..... | 86 |
| Tabela 38. Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                                            | ..... | 88 |

|                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 39. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).          | 90  |
| Tabela 40. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                         | 93  |
| Tabela 41. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025).                | 95  |
| Tabela 42. Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania leczenia; NIR+AAP+ADT vs AAP+ADT+PBO; badanie <i>AMPLITUDE</i> (Attard 2025). | 97  |
| Tabela 43. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 111 |
| Tabela 44. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 112 |
| Tabela 45. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 113 |
| Tabela 46. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 114 |
| Tabela 47. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 120 |
| Tabela 48. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 121 |
| Tabela 49. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 125 |
| Tabela 50. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 127 |
| Tabela 51. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 131 |
| Tabela 52. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 135 |
| Tabela 53. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 136 |
| Tabela 54. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 138 |
| Tabela 55. [REDACTED]                                                                                                                             |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                        | 138 |

|                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 56. [REDACTED]                                                                                                                                                                  |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                                                             | 140 |
| Tabela 57. [REDACTED]                                                                                                                                                                  |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                                                             | 141 |
| Tabela 58. Działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych ( <i>ChPL Akeega 2026</i> )                                                                                   | 145 |
| Tabela 59. Podsumowanie informacji z odnalezionych dokumentów dotyczących pracy komisji PRAC.                                                                                          | 151 |
| Tabela 60. Badania w toku oceniające Akeega (niraparyb + octan abirateronu)                                                                                                            | 153 |
| Tabela 61. Przepływ pacjentów w badaniu <i>AMPLITUDE</i> – podgrupa z mutacją w efektorach HRR; NIR+AAP vs AAP+PBO.                                                                    | 174 |
| Tabela 62. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>AMPLITUDE</i> – podgrupa z mutacją w efektorach HRR; NIR+AAP vs AAP+PBO.                            | 175 |
| Tabela 63. Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego zastosowane u pacjentów włączonych do badania <i>AMPLITUDE</i> – podgrupa z mutacją w efektorach HRR; NIR+AAP vs AAP+PBO.     | 176 |
| Tabela 64. [REDACTED]                                                                                                                                                                  |     |
| [REDACTED]                                                                                                                                                                             | 177 |
| Tabela 65. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.                                                                                                              | 192 |
| Tabela 66. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.                                                                | 194 |
| Tabela 67. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. | 194 |
| Tabela 68. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.       | 195 |
| Tabela 69. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.                                             | 196 |
| Tabela 70. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.                                                            | 196 |
| Tabela 71. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.                                                       | 196 |
| Tabela 72. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.                                                                                                             | 197 |
| Tabela 73. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.                                                                                                                       | 197 |
| Tabela 74. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ).                                                                                                            | 199 |
| Tabela 75. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ).                                                                                                  | 200 |
| Tabela 76. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ).                                                                                                                     | 202 |
| Tabela 77. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.                                                                     | 226 |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 78. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. .... | 226 |
| Tabela 79. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...               | 227 |
| Tabela 80. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>AMPLITUDE</i> . ....                                 | 229 |

## Spis Wykresów

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. ....               | 31  |
| Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>AMPLITUDE</i> . .... | 42  |
| Wykres 3. Schemat hierarchicznego testowania kluczowych punktów końcowych. ....                         | 60  |
| Wykres 4. [REDACTED] .....                                                                              | 113 |
| Wykres 5. [REDACTED] .....                                                                              | 135 |
| Wykres 6. [REDACTED] .....                                                                              | 136 |
| Wykres 7. [REDACTED] .....                                                                              | 137 |
| Wykres 8. [REDACTED] .....                                                                              | 138 |
| Wykres 9. [REDACTED] .....                                                                              | 139 |
| Wykres 10. [REDACTED] .....                                                                             | 141 |

## Piśmiennictwo

- Agalliu 2009** Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. Clin Cancer Res 2009; 15:1112.
- Alivia 2025** Alivia, onkosnajper. Rak prostaty – badania genetyczne.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://onkosnajper.pl/nowotwor/rak-prostaty-badania-genetyczne/>  
Data ostatniego dostępu: 08.12.2025
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Akeega 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (mHSPC/ mCSPC) z mutacjami BRCA1/2 (zarodkowymi i/lub somatycznymi). Kraków 2026
- Armstrong 2019** Armstrong AJ, Szmulewicz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. Nov 10 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/jco.19.00799
- Armstrong 2021** Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewicz RZ, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. J Urol. May 2021;205(5):1361-1371. doi:10.1097/ju.0000000000001568
- Armstrong 2026** Armstrong AJ, Petrylak DP, Shore ND, Szmulewicz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Gomez-Veiga F, Croitoru R, Wu R, Kalac M, Tang Y, Stenzl A, Azad AA. ARCHES 5-year Survival with Enzalutamide Plus Androgen-deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients. Eur Urol 2026. DOI:10.1016/j.eururo.2025.12.021
- Attard 2025** Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Özgüroğlu M, Pereira de Santana Gomes AJ, Vianna K, Luo H, Gotto GT, Cheng HH, Kim W, Varela CR, Schaeffer D, Kramer K, Li S, Baron B, Shen F, Mundle SD, McCarthy SA, Olmos D, Chi KN, Rathkopf DE. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025. DOI:10.1038/s41591-025-03961-8
- Attard 2025** Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Özgüroğlu M, Pereira de Santana Gomes AJ, Vianna K, Luo H, Gotto GT, Cheng HH, Kim W, Varela CR, Schaeffer D, Kramer K, Li S, Baron B, Shen F, Mundle SD, McCarthy SA, Olmos D, Chi KN, Rathkopf DE. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025. DOI:10.1038/s41591-025-03961-
- Boeve 2019** Boevé LMS, Hulshof M, Vis AN, et al. Effect on Survival of Androgen Deprivation Therapy Alone Compared to Androgen Deprivation Therapy Combined with Concurrent Radiation Therapy to the Prostate in Patients with Primary Bone Metastatic Prostate Cancer in a Prospective Randomised Clinical Trial: Data from the HORRAD Trial. Eur Urol. Mar 2019;75(3):410-418. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.008
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

Akeega  
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)

- Castro 2015** Castro E, Goh C, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Ellis S, Frost D, Bancroft E, Cole T, Tischkowitz M, Kennedy MJ, Eason J, Brewer C, Evans DG, Davidson R, Eccles D, Porteous ME, Douglas F, Adlard J, Donaldson A, Antoniou AC, Kote-Jarai Z, Easton DF, Olmos D, Eeles R. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):186-93
- Chehade 2025** Chehade CH, Graf RP, Ozay ZI, Gebrael G, Sayegh N, Li G, Maughan BL, Antonarakis ES, McKay RR, Agarwal N, Swami U. Association of Homologous Recombination Repair Alterations with Outcomes in Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Open Access. *Clin Cancer Res* (2025) 31 (19): 4101–4109. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-1178>
- Chi 2021** Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* Jul 10 2021;39(20):2294-2303. doi:10.1200/jco.20.03488
- ChPL Akeega 2026** Charakterystyka Produktu Leczniczego Akeega z dnia 05.03.2026 r. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1722.htm>  
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- Clarke 2019** Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* Dec 1 2019;30(12):1992-2003. doi:10.1093/annonc/mdz396
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CSR 2026** 
- Davis 2019** Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(2):121-131. doi:doi:10.1056/NEJMoa1903835
- Dias 2011** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades A. NICE DSU technical support document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials. 2011
- EAU 2023** Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Gilleszen S, J. Grummet, Henry AM, van der Kwast TH, van Leenders GJLH, Mason MD, O'Hanlon S, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Rouvière O, Schoots IG, Stranne J, Tilki D, Wiegel T, Guidelines Associates: Van den Broeck T, Farolfi A, Gandaglia G, Grivas N, Lardas M, Liew M, Linares Espinós E, Willemse PPM. *EAU Guidelines.* Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.  
Dostępne online pod adresem: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>  
Data ostatniego dostępu: 19.10.2023 r.
- Edwards 2010** Edwards SM, Evans DG, Hope Q, Norman AR, Barbachano Y, Bullock S, Kote-Jarai Z, Meitz J, Falconer A, Osin P, Fisher C, Guy M, Jhavar SG, Hall AL, O'Brien LT, Gehr-Swain BN, Wilkinson RA, Forrest MS, Dearnaley DP, Arden-Jones AT, Page EC, Easton DF, Eeles RA; UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators and BAUS Section of Oncology. Prostate cancer in

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. Br J Cancer. 2010 Sep 7;103(6):918-24.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>EMA 2026</b>            | European Medicines Agency. Akeega (niraparib/abiraterone acetate)<br>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akeega">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akeega</a><br>Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>EudraVigilance 2026</b> | Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html#">http://www.adrreports.eu/pl/search.html#</a><br>Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>FACT-G_v4 2025</b>      | Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.facit.org/measures/fact-g">https://www.facit.org/measures/fact-g</a><br>Data ostatniego dostępu: 05.12.2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>FACT-P_v4 2025</b>      | Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.facit.org/measures/fact-p">https://www.facit.org/measures/fact-p</a><br>Data ostatniego dostępu: 05.12.2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>FDA 2024</b>            | January - March 2024   Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<br>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse">https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse</a><br>Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.  |
| <b>FDA 2025</b>            | Highlights of prescribing information Akeega (niraparib and abiraterone acetate).<br>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/216793s001lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/216793s001lbl.pdf</a><br>Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>FDA 2025a</b>           | January - March 2025   Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).<br>Dostępne on-line pod adresem: <a href="https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse">https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse</a><br>Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r. |
| <b>FAERS 2026</b>          | FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <a href="https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard">https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard</a><br>Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Fizazi 2017</b>         | Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. Jul 27 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Fizazi 2019</b>         | Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(5):686-700. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30082-8                                                                                                                    |
| <b>Fizazi 2022</b>         | Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. Lancet. Apr 30 2022;399(10336):1695-1707. doi:10.1016/s0140-6736(22)00367-1                                                                                                                                                                                                                        |

- Gravis 2013** Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Feb 2013;14(2):149-58. doi:10.1016/s1470-2045(12)70560-0
- Gravis 2016** Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* Aug 2016;70(2):256-62. doi:10.1016/j.eururo.2015.11.005
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hoyle 2019** Hoyle AP, Ali A, James ND, et al. Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol.* Dec 2019;76(6):719-728. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.006
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- James 2016** James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* Mar 19 2016;387(10024):1163-77. doi:10.1016/s0140-6736(15)01037-5
- James 2017** James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* Jul 27 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoa1702900
- KE Akeega 2023** Komisja Europejska. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 19.4.2023 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "AKEEGA - niraparyb / octan abirateronu".  
Dostępne on-line pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158798/dec\\_158798\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158798/dec_158798_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 08.12.2025
- Kostos 2024** Kostos L, Tran B, Azad AA. Combination of PARP Inhibitors and Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs.* 2024 Sep;84(9):1093-1109. doi: 10.1007/s40265-024-02071-y. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39060912; PMCID: PMC11438617.
- Krzakowski 2025** Krzakowski M, Krzemieniecki K. X.G.2. Rak gruczołu krokowego. W: *Interna Szczeklika – duży podręcznik*. Data weryfikacji: 3 czerwca 2025 [wersja on-line]
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Mitra 2008** Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, Bancroft E, Doherty R, Kote-Jarai Z, Peock S, Easton D; IMPACT and EMBRACE Collaborators; Eeles R. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer.* 2008 Jan 29;98(2):502-7.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** 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.
- Narod 2008** Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, Cummings S, Olopade O, Stoppa-Lyonnet D, Couch F, Wagner T, Warner E, Foulkes WD, Saal H, Weitzel J, Tulman A, Poll A, Nam R, Sun P; Hereditary Breast Cancer Study Group; Danquah J, Domchek S, Tung N, Ainsworth P, Horsman D, Kim-Sing C, Maugard C, Eisen A, Daly M, McKinnon W, Wood M, Isaacs C, Gilchrist D, Karlan B, Nedelcu R, Meschino W, Garber J, Pasini B, Manoukian S, Bellati C. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2008 Jul 22;99(2):371-4.
- NCI 2025** NCI Dictionary of Cancer Terms. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hormone-sensitive-prostate-cancer>  
Data ostatniego dostępu: 05.12.2025 r.
- NICE 2021** Quality Assessment Tool for Case Series Studies. Last updated: July, 2021.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- NMA 2026** Johnson&Johnson. Akeega (niraparib/abiraterone acetate) for the treatment of adult patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and BRCA1/2 mutations. Network meta analysis – Technical Report. January 2026
- Nyberg 2020** Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong KR, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):24-35.
- Olmos 2025** Olmos D, Lorente D, Jambrina A, Tello-Velasco D, Ovejero-Sánchez M, Gonzalez-Ginel I, Romero-Laorden N, Nunes-Carneiro D, Balongo M, Gutierrez-Pecharromán AM, Llácer C, Prieto JD, Pérez-Argüelles D, Alberca Del Arco F, Miguel-Masiá J, Ruiz-Vico M, Santos R, Esteban-Villarrubia J, Gonzalez-Billalabeitia E, Jürgens A, Capone C, Trevisan M, Van Sanden S, Stulnig G, Hernández D, López-Casas PP, Rodriguez-Antolin A, Castellano DE, Herrera-Imbroda B, Castro E. BRCA1/2 and homologous recombination repair alterations in high- and low-volume metastatic hormone-sensitive prostate cancer: prevalence and impact on outcomes. *Ann Oncol*. 2025 Oct;36(10):1190-1202. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.534.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Parker 2018** Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. Dec 1 2018;392(10162):2353-2366. doi:10.1016/s0140-6736(18)32486-3
- Parker 2018** Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. Dec 1 2018;392(10162):2353-2366. doi:10.1016/s0140-6736(18)32486-3
- Piombino 2025** Piombino, Claudia et al. "A Novel Molecular Profile of Hormone-Sensitive Prostate Cancer Defines High Risk Patients." *Cancer medicine* vol. 14,4 (2025): e70472. doi:10.1002/cam4.70472

- PRAC 2023** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28-31 August 2023. Dostępne pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.
- PRAC 2024** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 January 2024. Dostępne pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.
- PRAC 2024a** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2-5 September 2024. Dostępne pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2024\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2024_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.
- PRAC 2026** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 12-15 January 2026. Dostępne pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-12-15-january-2026\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-12-15-january-2026_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.
- Rathkopf 2025** Rathkopf DE, Agarwal N, Graff JN, Sandhu SK, Efstathiou E, Ozguroglu M, Gomes AJPDS, Vianna KM, Luo H, Gotto GT, Cheng HH, Varela CR, Gries KS, Baron B, Shen F, Mundle SD, McCarthy SA, Olmos D, Chi KN, Attard G. LBA91 Patient (pt) reported outcomes (PROs) from AMPLITUDE, a randomized placebo-controlled phase III trial of niraparib (NIRA) and abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) with homologous recombination repair mutations (HRRm). *Annals of Oncology*. 2025;36:S1747-S1748. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.107
- Saad 2024** Saad F, Vjaters E, Shore ND, et al. LBA68 Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) from the phase III ARANOTE trial. *Annals of Oncology*. 2024;35:S1257-S1258. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2311
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Smani 2025** Smani S, DuBois J, Ajjawi I, Sohoni N, Choksi AU, Lokeshwar SD, Kim IY, Renzulli JF 2nd. Advances in Current Treatment Paradigms for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Med*. 2025 Apr 8;14(8):2565. doi: 10.3390/jcm14082565. PMID: 40283395; PMCID: PMC12028174.
- Smith 2022** Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. Mar 24 2022;386(12):1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115
- Stelmach 2013** Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.

- Stone 2008** Stone PC, Murphy RF, Matar HE, Almerie MQ. Measuring the individual quality of life of patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(4):390-396. doi:10.1038/pcan.2008.16
- Sweeney 2015** Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* Aug 20 2015;373(8):737-46. doi:10.1056/NEJMoa1503747
- Sweeney 2023** Sweeney CJ, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Cheung L, Chi KN, Chowdhury S, Frydenberg M, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Vera-Badillo F, Williams SG, Winter D, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Davis ID. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard anti-androgen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(4):323-334. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00063-3
- Sydes 2018** Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol.* May 1 2018;29(5):1235-1248. doi:10.1093/annonc/mdy072
- Talwar 2025** Talwar V, Kalra K, Kapoor A, Dattatreya PS, Joshi A, Chaitanya K, Chandrakanth MV, Batra A, Prasad K, Haridas N, Lokeshwar N. Evolving Treatment Paradigms in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Expert Narrative Review. *Curr Oncol.* 2025 Aug 5;32(8):437. doi: 10.3390/curroncol32080437.
- Teyssonneau 2021** Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS, Soubeyran I, Sevenet N, Roubaud G. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):51.
- Tryggvadóttir 2007** Tryggvadóttir L, Vidarsdóttir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Rafnar T, Thorlacius S, Jonsson E, Eyfjord JE, Tulinius H. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jun 20;99(12):929-35.
- URPL 2026** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>  
Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.
- VigiAccess 2026** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 12.03.2026 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).