

Analiza Problemu Decyzyjnego

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

Autorzy

[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.....	5
Streszczenie	10
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ICD-10: C61).....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.3 Obraz kliniczny.....	17
2.4 Rozpoznanie	18
2.5 Epidemiologia	19
2.6 Przebieg naturalny i rokowanie	26
2.7 Leczenie mHSPC.....	29
2.7.1 Wytyczne kliniczne	32
2.7.2 Finansowanie leczenia.....	42
2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	43
2.9 Wpływ choroby na jakość życia	49
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	50
3 Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	51
3.1 Charakterystyka produktu leczniczego	53
3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	66
4 Wybór populacji docelowej.....	68
5 Liczebność populacji docelowej	70
6 Rekomendacji agencji HTA	75
6.1 Rekomendacje AOTMiT	75
6.2 Rekomendacje zagraniczne	75
7 Dobór komparatorów.....	78
8 Dobór punktów końcowych	80
9 Zakres analiz.....	83
9.1 Analiza kliniczna.....	83
9.2 Analiza ekonomiczna	85

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	86
10	Załączniki.....	88
10.1	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych 88	
10.2	Opis komparatorów.....	91
10.2.1	Opis komparatora – apalutamid	91
10.2.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora	97
10.2.2	Opis komparatora – darolutamid.....	98
10.2.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora	103
10.2.3	Opis komparatora – enzalutamid.....	104
10.2.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora	111
10.2.4	Opis komparatora – octan abirateronu	112
10.2.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora	119
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC.....	121
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	129
10.5	Wnioskowany program lekowy	138
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	145
	Spis Tabel.....	146
	Spis Wykresów.....	148
	Piśmiennictwo	149

Wykaz skrótów

AAP	Octan abirateronu z prednizonem (z ang. <i>Abiraterone Acetate + Prednisone</i>)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy
ADT	Terapia deprywacji androgenów (ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKTi	Inhibitory AKT
AlAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APCCC	<i>Advanced Prostate Cancer Consensus Conference</i>
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	Receptor androgenowy (z ang. <i>Androgen Receptor</i>)
ARPI/ ARPIs	Inhibitory szlaku receptora androgenowego (z ang. <i>Androgen Receptor Pathway Inhibitors</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASE	Współczynnik standaryzowany wg standardowej populacji Europy
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ASR	Współczynnik standaryzowany wiekiem (z ang. <i>Age-Standardized Rate</i>)
ASW	Współczynnik standaryzowany wg standardowej populacji świata
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUC	Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BCRP	Białko oporności raka piersi (z ang. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>)
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (kwestionariusz oceny bólu)
BRCA	Gen podatności na raka piersi (z ang. <i>Breast Cancer gene</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CAB	Całkowita blokada androgenowa
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
CeZ	Centrum e-Zdrowia

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)

CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
Cmax	Maksymalne stężenie w osoczu
CR	Całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i>)
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i>)
CYP	Cytochrom P450 (np. CYP17, CYP3A4)
DAR	Darolutamid
DCR	Kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DDR	Odpowiedź na uszkodzenia DNA (z ang. <i>DNA Damage Response</i>)
dMMR	Niedobór naprawy niedopasowań (z ang. <i>Mismatch Repair Deficient</i>)
DOC	Docetaksel
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBRT	Radioterapia z wiązek zewnętrznych (z ang. <i>External Beam Radiotherapy</i>)
ECOG	Skala sprawności <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	Enzalutamid
EORTC QLQ C30	Kwestionariusz jakości życia EORTC
EQ-5D-5L	Kwestionariusz jakości życia EuroQol
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESMO- MCBS	<i>ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy & Oncology</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GGN	Górna granica normy
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HR	Wysokie ryzyko (z ang. <i>High Risk</i>) – uwaga: skrót o podwójnym znaczeniu w tekście
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HRR	Naprawa poprzez rekombinację homologiczną (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i>)
HSPC	Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HVD	Choroba o dużej objętości (z ang. <i>High-Volume Disease</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LV / LVD	Choroba o małej objętości (z ang. <i>Low-Volume Disease</i>)
MCID	Minimalna istotna różnica kliniczna (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
mCRPC	Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
mCSPC	Przerzutowy, wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MDT	Leczenie ukierunkowane na przerzuty (z ang. <i>Metastasis-Directed Therapy</i>)
mHSPC	Przerzutowy, wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
mPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Prostate Cancer</i>)
MR / MRI	Rezonans magnetyczny
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDx	Nowo rozpoznany (ang. <i>New Diagnosis</i> / łac. <i>De Novo</i>)
NEPC	Neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Neuroendocrine Prostate Cancer</i>)

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGI	Obrazowanie nowej generacji (z ang. <i>Next-Generation Imaging</i>)
NHA	Nowoczesne leki hormonalne (z ang. <i>Novel Hormonal Agents</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSAA	Niesteroidowe antyandrogeny
NYHA	Skala niewydolności serca <i>New York Heart Association</i>
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PARPi	Inhibitory PARP
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PC	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PCWG	<i>Prostate Cancer Working Group</i>
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1 / PD-L1	Białko programowanej śmierci komórki 1 / Ligand 1
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	Przeżycie wolne od progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRO-CTCAE	Wyniki zgłaszane przez pacjentów wg CTCAE
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PSA DT	Czas podwojenia PSA (z ang. <i>PSA Doubling Time</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych

RP	Prostatektomia radykalna
rPFS	Przeżycie wolne od progresji radiologicznej (z ang. <i>Radiological Progression-Free Survival</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Rentgenografia
SBRT	Radioterapia stereotaktyczna
SD	Stabilizacja choroby (z ang. <i>Stable Disease</i>)
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOC	Standard postępowania (z ang. <i>Standard of Care</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja <i>Tumor-Nodule-Metastasis</i>
TRUS	USG przezodbytnicze (z ang. <i>Transrectal Ultrasonography</i>)
TSP	Czas do progresji objawów (z ang. <i>Time to Symptom Progression</i>)
TTCR	Czas do oporności na kastrację (z ang. <i>Time-To-Castration Resistance</i>)
TTD	Czas do pogorszenia (z ang. <i>Time to Deterioration</i>)
TTNT	Czas do kolejnej linii leczenia (z ang. <i>Time-To-Next-Treatment</i>)
TTST	Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (z ang. <i>Time to Subsequent Therapy</i>)
UE	Unia Europejska
USG	Ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego (PC; ICD-10: C61) to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest to jeden z najczęściej rozpoznawanych nowotworów u mężczyzn, zwłaszcza w wieku podeszłym (>50 r.ż.). W Polsce rak gruczołu krokowego stanowi około 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2023 r. odnotowano 23 710 nowych zachorowań (współczynnik surowy 130,17/100 tys.) oraz 5 859 zgonów (współczynnik surowy 32,17/100 tys.).

Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (mHSPC) stanowi zaawansowaną

postać choroby, w której komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się poza gruczoł krokowy, przy jednoczesnym zachowaniu wrażliwości na interwencje obniżające stężenie androgenów. Częstość występowania mHSPC wśród chorych na PC wynosi do 15%, a choroba może mieć charakter *de novo* lub stanowić nawrót po wcześniejszym leczeniu miejscowym.

Patofizjologia mHSPC opiera się na nadekspresji funkcjonalnych receptorów androgenowych (AR), które indukują proliferację komórek nowotworowych. Szczególnie istotnym czynnikiem prognostycznym są mutacje w genach naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną (HRR), a zwłaszcza mutacje *BRCA1/2*. Mutacje *BRCA* stwierdza się u około 10-15% chorych na mHSPC. Obecność tych mutacji wiąże się z agresywniejszym przebiegiem choroby, szybszą progresją do stadium oporności na kastrację (mCRPC) oraz krótszym czasem przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) w porównaniu do populacji bez tych mutacji. Mediana rPFS u pacjentów z mutacjami *BRCA* jest niemal dwukrotnie krótsza niż u pacjentów bez tej mutacji (13,6 vs 30,4 miesiąca).

Choroba wiąże się z istotnym obciążeniem objawowym (m.in. bóle kostne, problemy z mikcją) oraz pogorszeniem jakości życia, które ulega dalszej degradacji wraz z progresją do mCRPC. Analiza wpływu choroby na jakość życia (HRQoL) wskazuje, że u 4% do 26% chorych na mHSPC występują objawy bezpośrednio związane z nowotworem i przerzutami, obejmujące zmęczenie, dysfunkcje układu moczowego oraz ból, co negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie. Istotnym aspektem jest również obciążenie psychiczne – w momencie diagnozy 50% pacjentów zgłasza negatywne emocje, w tym lęk, depresję i frustrację.

W wymiarze ekonomicznym rak gruczołu krokowego generuje znaczące koszty bezpośrednie i pośrednie. Należy podkreślić, że pacjenci z mutacjami *BRCA1/2* charakteryzują się szybszą progresją do mCRPC, którego leczenie wiąże się ze znacznie wyższym wykorzystaniem zasobów i kosztami niż w etapie mHSPC. Choroba generuje również wysokie koszty pośrednie wynikające z utraty produktywności.

Praktyka kliniczna

Leczenie mHSPC opiera się na chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (ADT), która stanowi fundament terapii. Aktualne wytyczne kliniczne zgodnie rekomendują, aby u pacjentów z mHSPC nie stosować monoterapii ADT, lecz łączyć ją z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (ARPI) lub chemioterapią. Zalecanym standardem jest terapia podwójna (ADT + ARPI) lub w wybranych przypadkach (głównie choroba o dużej objętości) terapia potrójna (ADT + ARPI + docetaksel).

Mimo dostępności tych terapii, dane z praktyki klinicznej wskazują na gorsze rokowanie pacjentów z mutacjami *BRCA* leczonych standardowymi schematami opartymi na ARPI. Dodatkowo, w kontekście terapii skojarzonych, wysokie obciążenie tabletkowe (ang. *pill burden*) wiąże się z obniżeniem satysfakcji z leczenia i gorszą adherencją, co stanowi dodatkowe wyzwanie w utrzymaniu jakości życia chorych.

Analiza przebiegu klinicznego u chorych na mHSPC potwierdza, że mutacje w genach *BRCA* determinują szczególnie niekorzystny fenotyp choroby, charakteryzujący się opornością na standardowe leczenie hormonalne oraz szybką progresją. W tej subpopulacji mediana OS jest dramatycznie krótsza i wynosi 26,2 miesiąca w

porównaniu do 55,1 miesiąca u pacjentów bez mutacji (HR=2,69; 95% CI: 1,98; 3,64), co oznacza ponad dwukrotny wzrost ryzyka zgonu. Co istotne, negatywny wpływ mutacji *BRCA* na rokowanie jest niezależny od objętości choroby – znamienne różnice w przeżyciu obserwuje się zarówno w grupie *high-volume*, jak i *low-volume*. Nawet w przypadku choroby o małej objętości mediana czasu do progresji radiologicznej (rPFS) u nosicieli mutacji *BRCA* wynosi zaledwie 16,8 miesiąca w porównaniu do 42,96 miesiąca w grupie *non-BRCA*.

Pacjenci z mutacjami *BRCA* znacznie szybciej tracą wrażliwość na leczenie hormonalne, przechodząc w fazę oporności na kastrację, która wiąże się z gorszą jakością życia i wyższymi kosztami opieki. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że w ciągu 24 miesięcy od diagnozy aż u 56,4% pacjentów z mutacjami *BRCA* odnotowuje się progresję do stanu oporności na kastrację, w porównaniu do 46,7% pacjentów bez mutacji HRR. Mediana czasu do wystąpienia oporności na kastrację (TTCR) wynosi u nich 20,1 miesiąca wobec 28,1 miesiąca w populacji bez mutacji HRR, co skutkuje również skróceniem czasu do wdrożenia kolejnej linii leczenia (TTNT). Tak dynamiczna progresja choroby u chorych z mutacjami *BRCA* implikuje konieczność wcześniejszego stosowania bardziej agresywnych i kosztownych terapii systemowych, a także generuje wyższe obciążenie dla systemu opieki zdrowotnej związane z leczeniem powikłań zaawansowanego nowotworu (np. przerzutów kostnych).

Niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Obecne metody leczenia mHSPC, obejmujące samą terapię ADT lub jej skojarzenie z inhibitorami szlaku receptora androgenowego (ARPI)

i/lub docetakselem, zapewniają ograniczone korzyści u pacjentów z mHSPC z mutacjami HRR, w tym mutacjami *BRCA1/2*. Żaden z obecnie dostępnych sposobów leczenia nie posiada udowodnionej w badaniach klinicznych specyficznej skuteczności w podgrupach z mutacjami *BRCA*, a pacjenci ci charakteryzują się niekorzystnym rokowaniem i szybszą progresją do mCRPC mimo stosowania standardowych terapii. Co więcej, w chwili obecnej leczenie celowane ukierunkowane na mutacje *BRCA* jest dostępne dla chorych dopiero w stadium oporności na kastrację.

Istnieje więc pilna potrzeba wdrożenia terapii celowanej, która wykorzystuje mechanizm letalności syntetycznej (poprzez inhibicję PARP) w komórkach z deficytem rekombinacji homologicznej. Terapia taka powinna opóźniać progresję choroby, wydłużać przeżycie i utrzymywać jakość życia przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Odpowiedzią na te potrzeby jest zastosowanie leku Akeega, co potwierdzają wyniki badania AMPLITUDE, gdzie wykazano znamienne wydłużenie rPFS w populacji z mutacjami *BRCA*. Dodatkowo, zastosowanie leku w postaci tabletki złożonej zmniejsza obciążenie tabletkowe, co jest istotne dla adherencji i jakości życia pacjentów.

Wartość kliniczną leku Akeega w pełni dostrzeżono w wytycznych klinicznych:

- eksperci EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG pozycjonują ten schemat jako jedyną rekomendowaną opcję terapeutyczną dla pacjentów z potwierdzonymi mutacjami somatycznymi lub germinalnymi w genach HRR, zalecając diagnostykę genetyczną już na samym początku ścieżki leczenia;

- eksperci NCCN włączyli schemat skojarzony z niraparybem do standardów opieki nad pacjentami z potwierdzoną mutacją *BRCA2*.

Oceniana interwencja

Akeega to złożony produkt leczniczy w postaci tabletki powlekanej, zawierający niraparyb (inhibitor PARP) oraz octan abirateronu (inhibitor biosyntezy androgenów). Mechanizm działania opiera się na synergii: octan abirateronu hamuje CYP17, obniżając poziom androgenów, co dodatkowo nasila zaburzenia naprawy DNA w komórkach nowotworowych i uwrażliwia je na działanie niraparybu (inhibitora PARP-1 i PARP-2). Niraparyb indukuje śmierć komórek nowotworowych z mutacjami *BRCA* poprzez mechanizm letalności syntetycznej.

29 stycznia 2026 r. CHMP przy EMA wydała opinię o rozszerzeniu zakresu wskazań rejestracyjnych do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z terapią depriwacji androgenowej (ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną). Opinia ta została zatwierdzona decyzją Komisji Europejskiej dnia 5 marca 2026 r.

Wnioskowana interwencja polega na stosowaniu leku Akeega w dawce 200 mg niraparybu / 1000 mg octanu abirateronu raz na dobę w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu oraz kontynuacją kastracji farmakologicznej (ADT).

Dobór populacji docelowej

Zgodnie z proponowanym brzmieniem wskazania rejestracyjnego oraz wnioskiem refundacyjnym, **populację docelową stanowią dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z histologicznym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego z przerzutami w stadium wrażliwości na kastrację (mHSPC), u których stwierdzono obecność mutacji genów *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi).**

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Akeega obejmuje chorych spełniających kryteria włączenia wymienione poniżej.

Ogólne kryteria kwalifikacji:

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

Szczegółowe kryteria kwalifikacji:

- 1) stadium wrażliwości na kastrację;
- 2) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich w badaniach obrazowych (TK/MR);
- 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP;
- 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami;
- 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy są już w trakcie takiego leczenia maksymalnie od 45 dni);
- 6) niestosowanie wcześniejszego leczenia docetakselem (z wyjątkiem chorych, którzy otrzymali ≤ 6 cykli tego leczenia, i w jego trakcie nie wystąpiła progresja choroby);
- 7) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Tym samym zakres wnioskowanej populacji docelowej jest zgodny z zakresem proponowanego wskazania rejestracyjnego.

Dobór komparatorów

W warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu finansowaniem objęte są apalutamid, enzalutamid oraz darolutamid w skojarzeniu z docetakselem jako terapie dodane do ADT. Leki te udostępniane są chorym na mHSPC bez względu na obecność lub brak obecności specyficznych zmian molekularnych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego

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)

(ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025). Terapie te stanowią standardowe postępowanie u chorych na mHSPC rekomendowane wytycznymi klinicznymi (APPCC 2025, ASCO 2021, ASCO 2023, AUA 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026, ESMO 2026, NCCN 5.2026, PTOK/PTU 2024). W leczeniu mHSPC finansowany jest również octan abirateronu + prednizon/prednizolon [AAP] + ADT. Również skojarzenie APP + ADT jest zalecane wytycznymi klinicznymi (APPCC 2025, ASCO 2021, ASCO 2023, AUA 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026, ESMO 2026, NCCN 5.2026, PTOK/PTU 2024).

W ramach katalogu chemioterapii finansowaniem objęty jest również docetaksel. Należy jednak wskazać, że skojarzenia docetakselu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem oraz ADT oraz docetakselu z ADT nie stanowią właściwego komparatora dla produktu leczniczego Akeega. Wynika to z oczekiwanej praktyki klinicznej, której też odpowiada specyfika populacji włączonej do badania klinicznego. W badaniu *AMPLITUDE* część chorych otrzymała już wcześniej leczenie docetakselem w ramach standardowej opieki (w podgrupie z mutacją *BRCA1/2* odsetek ten wynosił 15,2% w grupie NIR+AAP oraz 16,8% w grupie kontrolnej; w populacji ITT odpowiednio: 15,6% vs 16,1%). W tym kontekście, ze względu na sekwencję leczenia oraz profil chorych, schematy trójkowy docetaksel + AAP + ADT (którego skuteczność reprezentuje właśnie podgrupa pacjentów stosujących APP+ADT w *AMPLITUDE*, a którzy wcześniej otrzymali docetaksel) oraz dwulekowy docetaksel + ADT (chorzy wymagający w opinii lekarza zastosowania chemioterapii mogą otrzymać to leczenie przed włączeniem niraparybu) nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji.

Tym samym należy wskazać, że terapie apalutamidem + ADT lub enzalutamidem + ADT lub darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem + ADT lub octanem abirateronu + prednizon/prednizolon [AAP] + ADT stanowią właściwe komparatory dla ocenianej interwencji.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania 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 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 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ICD-10: C61)

Rak gruczołu krokowego (PC, z ang. *prostate cancer*) to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został opatrzony kodem C61 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 roku jest oznaczony kodem 2C82 (*ICD-11 2026*).

Rak gruczołu krokowego wrażliwy na hormony (HSPC), w literaturze określany również jako rak wrażliwy na kastrację (CSPC) lub nowotwór hormonozależny, definiuje się jako stadium choroby, w którym proliferacja komórek nowotworowych pozostaje ściśle uzależniona od stymulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (AR) (*NCI 2025, Piombino 2025*).

Przerzutowy hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (mHSPC) stanowi zaawansowaną formę HSPC, w której komórki nowotworowe rozprzestrzeniły się poza gruczoł krokowy, najczęściej do pozaregionalnych węzłów chłonnych, kości lub innych narządów. mHSPC może pojawić się jako nawrót po wcześniejszym leczeniu miejscowym lub zostać wykryty już w stadium choroby przerzutowej (*de novo*), co jest istotne przy podejmowaniu decyzji dotyczących terapii systemowej (*AUA 2023*).

W odniesieniu do mHSPC stosuje się również pojęcia choroby przerzutowej o dużym obciążeniu (*high-volume*), którą definiuje się jako obecność przerzutów do narządów i/lub co najmniej czterech ognisk w kościach, z czego przynajmniej jedno znajduje się poza miednicą i kręgosłupem. Natomiast choroba

o małym obciążeniu (*low-volume*) obejmuje przypadki przerzutowe niespełniające tych kryteriów. Po-
dział ten pomaga w doborze leczenia mHSPC i wiąże się z rokowaniem (AUA 2023).

2.2 Etiologia i patofizjologia

Patofizjologia mHSPC opiera się na nadekspresji funkcjonalnych receptorów AR, które w obecności li-
gandów androgenowych – głównie testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT) – indukują transkrypcję
genów odpowiedzialnych za wzrost guza i przeżycie komórkowe. Z perspektywy farmakoekonomicznej
i klinicznej, kluczową charakterystyką tej populacji jest zachowana wrażliwość na interwencje obniżające
stężenie androgenów (NCI 2025).

Wiązanie testosteronu i 5 α -dihydrotestosteronu z AR indukuje wzrost i progresję guza poprzez homo-
dimeryzację AR oraz interakcję z białkami pomocniczymi, a w konsekwencji poprzez wiązanie AR z re-
gionami promotorowymi genów zaangażowanych w proliferację komórek i unikanie apoptozy. Jedno-
cześnie 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. Dla-
tego zmniejszenie stężenia androgenów w surowicy, osiągnęte przez kastrację lub terapię deprywacji
androgenów (ADT), powoduje regresję guza poprzez oddziaływanie na AR (Piombino 2025).

2.3 Obraz kliniczny

U chorych na miejscowo lub regionalnie zaawansowanego PC zwykle nie obserwuje się wyraźnych ob-
jawów, a jeśli już występują, przypominają one symptomy towarzyszące łagodnemu rozrostowi tego
gruczołu, takie jak częste oddawanie moczu, nykturia, naglące parcie, pieczenie podczas mikcji, uczucie
niepełnego opróżnienia pęcherza czy osłabiony strumień moczu. Niekiedy może pojawić się krwinko-
mocz. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby mogą rozwinąć się dolegliwości wynikające z prze-
rzutów, najczęściej bóle kostne (Krzakowski 2025).

Badanie *per rectum* pozwala w wielu przypadkach wykryć guz umiejscowiony w tylnej lub bocznych czę-
ściach prostaty, choć 25-35% zmian pozostaje niewyczuwalnych. Charakterystyczne są asymetryczne
stwardnienia lub zgrubienia, w przeciwieństwie do równomiernego powiększenia i gładkiej powierzchni
gruczołu typowych dla łagodnego rozrostu (Krzakowski 2025).

2.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie raka gruczołu krokowego polega na przeprowadzeniu:

- badania laboratoryjnych – stwierdzenie zwiększonego stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) we krwi oraz zwiększony odsetek wolnego PSA (Krzakowski 2025);
- USG przezodbytniczego (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) – badanie umożliwiające uwidocznienie granicy i struktury wewnętrznej gruczołu krokowego; charakterystyczne dla raka są ogniska hipoechogeniczne w strefie obwodowej (Krzakowski 2025, PTOK/PTU 2024); uważa się jednak, że TRUS nie jest wiarygodną metodą wykrywania PC z uwagi na niewystarczającą czułość i niską specyficzność (PTOK/PTU 2024);
- badania mikroskopowego – najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (95%), oprócz tego występują przypadki raka z nabłonka przejściowego części sterczowej cewki moczowej oraz nowotwory neuroendokrynne; obraz mikroskopowy zazwyczaj jest niejednorodny i zawiera obszary różniące się wyglądem komórek i architekturą tkanki. Złotym standardem diagnostycznym jest badanie histopatologiczne wycinków pochodzących z biopsji gruboigłowej wykonanej pod kontrolą TRUS (Krzakowski 2025).

W celu **oceny zaawansowania** raka gruczołu krokowego przeprowadza się badanie *per rectum*, TRUS oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy (Krzakowski 2025). W ostatnich latach nastąpił ogromny wzrost znaczenia badania rezonansu magnetycznego (MR, z ang. *magnetic resonance imaging*), w diagnostyce PC (PTOK/PTU 2024). Celem wykluczenia przerzutów odległych należy poszerzyć diagnostykę o RTG klatki piersiowej (Krzakowski 2025) oraz scyntyografię kości wykorzystaniem z dwufosfonianu technetu ^{99m}Tc (PTOK/PTU 2024). W celu oceny klinicznego zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego stosuje się klasyfikację TNM, która została przedstawiona w tabeli poniżej (Krzakowski 2025).

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (Krzakowski 2025).

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
T	TX	nie można ocenić guza pierwotnego
	T0	nie stwierdza się guza pierwotnego

Cecha	Ocena kliniczna	Opis
	T1	guz klinicznie nieuchwytny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> , niewidoczny w badaniach obrazowych)
	T1a	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący ≤ 5% usuniętej tkanki stercza
	T1b	guz stwierdzony przypadkowo w badaniu histologicznym i zajmujący > 5% usuniętej tkanki stercza
	T1c	guz (niewyczuwalny) rozpoznany na podstawie biopsji igłowej z jednego lub obu płatów gruczołu (np. wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA)
	T2	guz wyczuwalny i ograniczony do gruczołu krokowego ¹
	T2a	guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
	T2b	guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
	T2c	guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
	T3	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego ²
	T3a	guz przekracza torebkę gruczołu krokowego (po jednej lub obu stronach)
	T3b	guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
	T4	guz jest związany lub nacieka sąsiednie struktury inne niż pęcherzyki nasienne (np. zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnica, pęcherz moczowy, mięśnie dźwigacze i/lub ściana miednicy)
N	NX	nie oceniano regionalnych węzłów chłonnych (nie pobierano wycinków z regionalnych węzłów chłonnych do badania histopatologicznego)
	N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (w badaniu histopatologicznym)
	N1	stwierdza się przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
M ³	M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
	M1	stwierdza się przerzuty odległe
	M1a	w pozaregionalnych węzłach chłonnych
	M1b	w kościach
	M1c	przerzuty odległe z towarzyszącymi przerzutami w kościach lub bez takich przerzutów

¹ w przypadku, gdy utkanie nowotworu w biopsji gruboigłowej stwierdzono w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz guz nie jest wyczuwalny podczas badania *per rectum* nie jest widoczny w badaniach obrazowych, należy stwierdzić obecność cechy T1c;

² nacieki wierzchołka gruczołu krokowego lub w obrębie torebki gruczołu krokowego (ale bez przerywania jej ciągłości) klasyfikuje się jako cechę T2 (a nie T3);

³ jeśli stwierdza się przerzuty ≥ 1 miejscu – należy stosować najwyższą kategorię w obrębie cechy M (tj. pM1c).

2.5 Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla leku Akeega. Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące populacji zbliżonej do wnioskowanej.

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)

Rak gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego stanowi jeden z najczęściej spotykanych raków u mężczyzn, szczególnie wśród pacjentów w wieku podeszłym (rozpoznawany jest głównie u mężczyzn powyżej 50 r.ż.) (Krzakowski 2025).

Świat

Szacuje się, że na świecie jest około 1,5 miliona mężczyzn z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (dane z 2022 roku) (Bray 2024). Częstość występowania raka gruczołu krokowego na świecie różni się w zależności od regionu, a wskaźniki zapadalności osiągają najwyższe wartości w krajach rozwiniętych. Przykładowo najwyższą zapadalność odnotowywano w regionie Ameryki Północnej – 73,5 / 100 tys. (wskaźnik ASR względem populacji światowej) (GLOBOCAN 2022). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione wskaźniki zapadalności na raka gruczołu krokowego na świecie.

Tabela 2. Zapadalność na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2022).

Region	Liczba przypadków	Wskaźnik surowy / 100 tys.	Wskaźnik ASR (względem populacji światowej) / 100 tys.
Europa	473 011	130,9	59,9
Ameryka Północna	255 782	138,4	73,5
Ameryka Łacińska i Karaiby	225 985	69,1	58,0
Azja	386 424	16,3	12,6
Oceania	23 602	107,8	71,9
Afryka	103 050	14,7	30,3
Ogółem	1 467 854	37,0	29,4

Również śmiertelność z powodu tego rozpoznania jest zróżnicowana geograficznie. Umieralność w populacji globalnej w 2022 r. wynosiła 7,3 / 100 tys. osób (wskaźnik ASR względem populacji światowej) i była najwyższa w Afryce [17,3 / 100 tys. osób] a najniższa w Azji [3,8 / 100 tys. osób] (GLOBOCAN 2022). W tabeli poniżej podsumowano odnalezione dane dotyczące umieralności z powodu raka gruczołu krokowego.

Tabela 3. Umieralność na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2022).

Region	Liczba zgonów	Wskaźnik surowy / 100 tys.	Wskaźnik ASR (względem populacji światowej) / 100 tys.
Europa	115 182	31,9	11,2
Ameryka Północna	39 605	21,4	8,3

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)

Region	Liczba zgonów	Wskaźnik surowy / 100 tys.	Wskaźnik ASR (względem populacji światowej) / 100 tys.
Ameryka Łacińska i Karaiby	61 056	18,7	13,9
Azja	120 485	5,1	3,8
Oceania	5 358	24,5	11,5
Afryka	55 744	7,9	17,3
Ogółem	397 430	10,0	7,3

5- letnia zachorowalność na raka gruczołu krokowego w skali globalnej wynosi 126,7 / 100 tys. (GLOBOCAN 2022). Dane dotyczące zachorowalności w podziale na regiony zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zachorowalność na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2022).

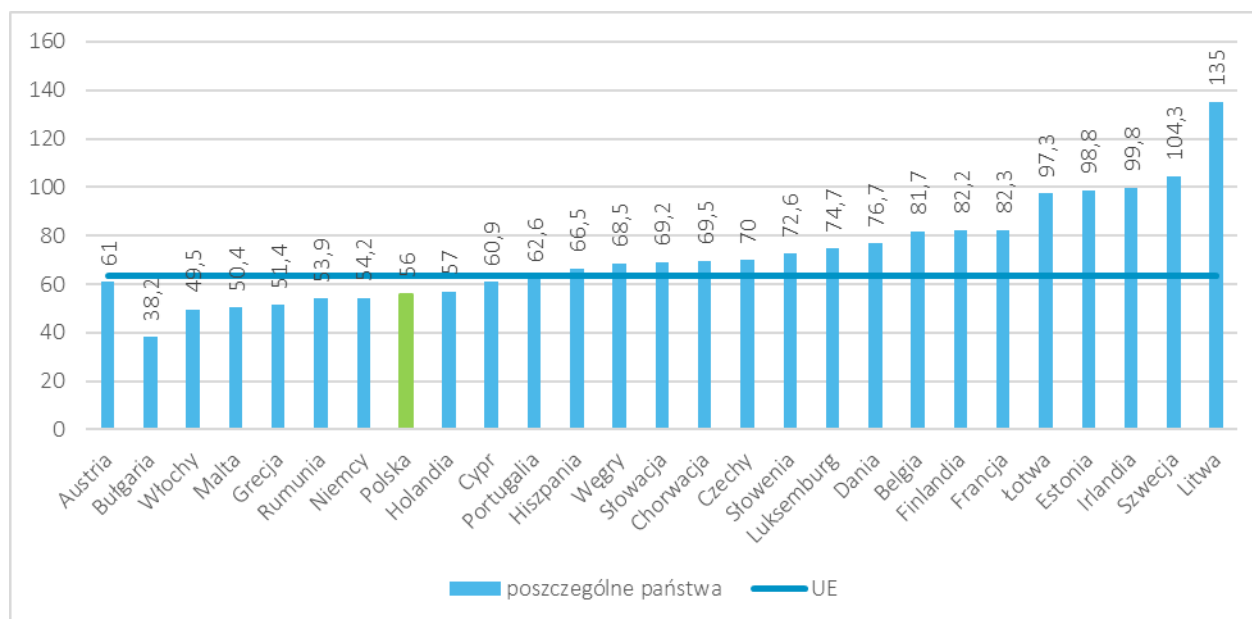
Region	1-rocza		3-letnia		5-letnia	
	liczba zachorowań	wskaźnik / 100 tys.	liczba zachorowań	wskaźnik / 100 tys.	liczba zachorowań	wskaźnik / 100 tys.
Europa	434 131	120,2	1 228 241	340,0	1 915 449	530,2
Ameryka Północna	244 677	132,4	704 728	381,4	1 116 730	604,4
Ameryka Łacińska i Karaiby	162 070	49,5	411 438	125,7	587 785	179,6
Azja	293 331	12,4	764 856	32,2	1 116 947	47,0
Oceania	23 082	105,4	65 531	299,2	102 583	468,4
Afryka	55 135	7,8	137 763	19,6	193 684	27,6
Ogółem	1 212 426	30,5	3 312 557	83,4	5 033 178	126,7

Polska

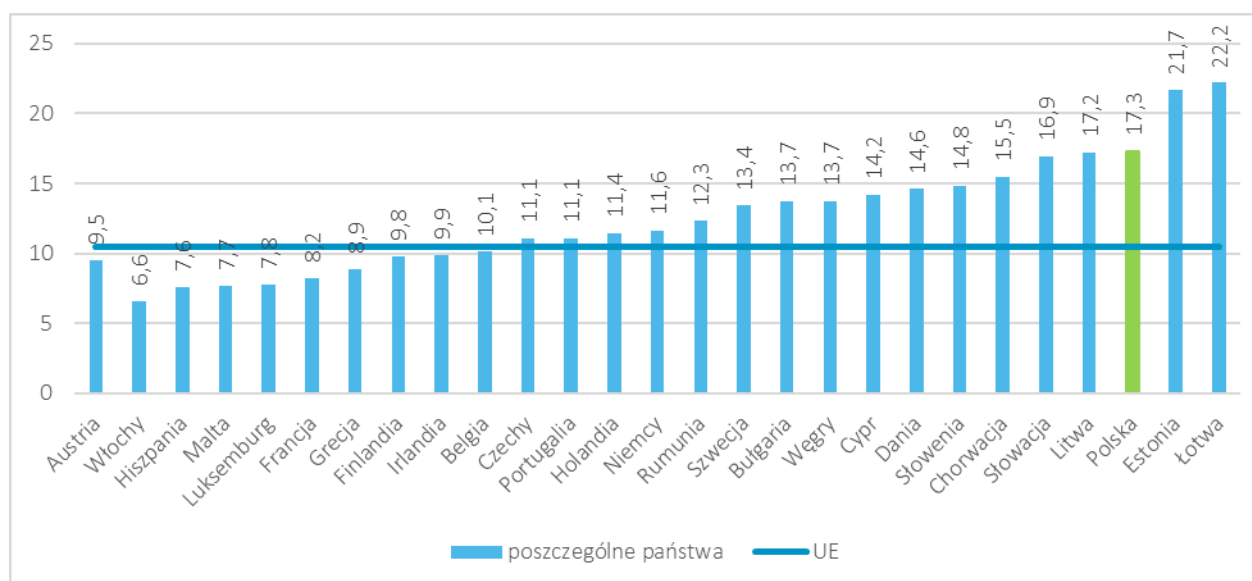
Rak gruczołu krokowego stanowi około 20% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce (Krzakowski 2025).

Zgodnie z danymi GBLOBOCAN z 2022 r. współczynnik zapadalności wynosił 56 / 100 tys., a współczynnik umieralności 17,3 / 100 tys. (oba wyrażone jako wskaźniki ASR względem populacji światowej). Z kolei 5-letnia zachorowalność na PC wyniosła 489,4 / 100 tys. (GLOBOCAN 2022). Wskaźniki te na tle innych państw Unii Europejskiej zilustrowano na wykresach poniżej.

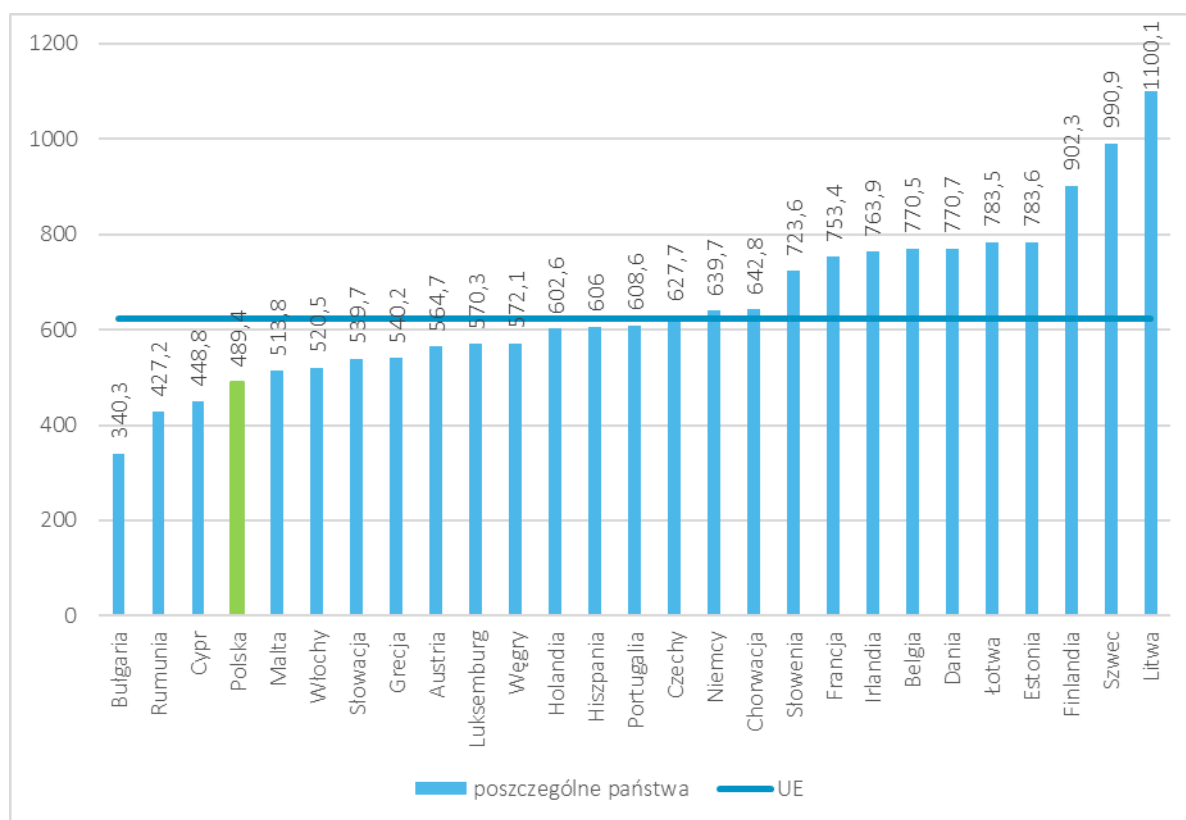
Wykres 1. Zapadalność/ 100 tys. na raka gruczołu krokowego w Polsce i poszczególnych państwach UE (GLOBOCAN 2022).



Wykres 2. Umieralność/ 100 tys. na raka gruczołu krokowego w Polsce i poszczególnych państwach UE (GLOBOCAN 2022).



Wykres 3. 5-letnia zachorowalność / 100 tys. na raka gruczołu krokowego w Polsce i poszczególnych państwach UE (GLOBOCAN 2022).



Należy jednak podkreślić, że zgodnie z opinią prof. dr hab. med. Tomasza Szydełko, Konsultanta krajowego w dziedzinie urologii „jedynym źródłem danych epidemiologicznych dotyczących nowotworów w Polsce jest Krajowy Rejestr Nowotworów. Nawet jednak w tym rejestrze nie ma danych określających stopień zaawansowania nowotworów” (AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022).

Wg danych przedstawionych na portalu KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2023 roku standaryzowany wg populacji Europy współczynnik zachorowalności na powyższe schorzenie wynosił 149,32/100 000, a współczynnik umieralności 46,66/100 000 (KRN 2025). Dane dotyczące zachorowalności i umieralności na PC w Polsce w latach 2015-2023 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów spowodowanych rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 C61 sprawozdane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2025).

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
zachorowalność									
liczba przypadków	15 075	16 753	17 079	17 347	18 515	14 799	18 210	21 509	23 710

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
współczynnik surowy	81,02	90,11	91,88	93,35	99,71	79,77	99,16	117,66	130,17
współczynnik standaryzowany wg wieku ASW	46,51	50,64	50,12	49,51	51,35	40,20	49,23	57,35	61,90
współczynnik standaryzowany wg wieku ASE	111,97	121,36	120,55	118,64	123,78	95,35	119,14	138,49	149,32
umieralność									
liczba zgonów	4 876	5 220	5 365	5 574	5 618	5 748	5 458	5 625	5 859
współczynnik surowy	26,20	28,08	28,86	30,00	30,25	30,98	29,72	30,77	32,17
współczynnik standaryzowany wg wieku ASW	13,39	13,82	13,81	14,01	13,76	13,62	13,14	13,3	13,46
współczynnik standaryzowany wg wieku ASE	45,35	46,96	46,84	47,47	46,39	46,7	45,09	46,08	46,66

ASE – standardowa populacja Europy (z ang. *European Standard Population 2013*); **ASW** – standardowa populacja świata (z ang. *Age Standardized World*).

Innym źródłem danych o zachorowaniach na PC są informacje Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące:

- liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 C61 zamieszczone na portalu Otwarte Dane (*Otwarte Dane 2025*)
- dane sprawozdawane przez NFZ dotyczące liczby mężczyzn z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10 C61 (uwzględniono dane na podstawie unikalnych numerów PESEL, osobistych nr identyfikacyjnych osób uprawnionych do świadczeń opieki zdrowotnej, serii i nr paszportów oraz uwzględniono osoby, które nie posiadają zdefiniowanych nr identyfikacyjnych) opublikowane w *AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022*;
- informacje pochodzące ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ (data odcięcia: 20.06.2025 r.) prezentujące liczbę pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10 C61 (*AWA Pluvicto 2025*).

Dane te wskazują, że w 2024 r. leczeniem z powodu PC objętych było 190 690-190 684 osób (*AWA Pluvicto 2025, Otwarte Dane 2025*).

Tabela 6. Dane dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 C61 (*AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022, AWA Pluvicto 2025, Otwarte Dane 2025*).

Źródło	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
ICD-61: rozpoznania główne											
<i>Otwarte Dane 2025</i>	101 044	109 317	118 393	126 532	135 618	135 388	140 981	152 506	170 205	190 690	-

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)

Źródło	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
AWA Pluvicto 2025	101 045	109 317	118 393	126 534	135 681	135 400	140 982	152 512	170 205	190 684	109 073
ICD-10 C61: rozpoznania główne i współistniejące											
AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022	-	-	-	132 523	142 659	143 709	150 374	-	-	-	
* do 20.06.2025 r.											

Przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację

Częstość występowania mHSPC wśród chorych na PC wynosi do 15%, a wśród chorych na mPC około 55% (*de Velasco Oria de Rueda 2022, Sandhu 2023, Stock 2024, Stroomberg 2024*).

Badania wskazują, że u większości chorych na mHSPC występuje choroba o charakterze progresji pierwotnej (*de Velasco Oria de Rueda 2022, Freedland 2021, SEER 2022*). Wśród pacjentów z mHSPC nieco ponad połowa ma chorobę o dużej objętości. W badaniu retrospektywnym wykorzystującym bazę *US Veterans Affairs Informatics and Computing Infrastructure* identyfikowano dorosłych pacjentów, u których odnotowano ≥ 1 kod ICD odpowiadający PC oraz rozpoznanie *de novo* mHSPC. W badaniu tym objętość choroby klasyfikowano jako dużą lub małą zgodnie z kryteriami badania *CHAARTED* (obecność przerzutów trzewnych i/lub ≥ 4 przerzutów kostnych, z co najmniej 1 przerzutem poza obrębem miednicy i kręgosłupa). Łącznie, spośród zidentyfikowanych 380 chorych na *de novo* mHSPC 57% miało chorobę o dużej objętości, a 43% — chorobę o małej objętości (*Freedland 2021*).

Mutacje HRR i mutacje *BRCA1/2*

W oparciu o dane z badań klinicznych oraz obserwacje z rzeczywistej praktyki klinicznej szacuje się, że około 25-30% chorych na mHSPC obciążonych jest mutacjami HRR, a około 10-15% mutacjami *BRCA1/2* (*Bilen 2025, Hage Chehade 2025, Olmos 2025, Wenzel 2025*). Przykładowo w badaniu *CAPTURE*, gdzie ocenie podlegało 556 chorych na mHSPC mutacje HRR wykryto u 28,6% badanych. Pośród pacjentów z mutacjami HRR 12,4% wykazywało obecność mutacji *BRCA1/2* (*Olmos 2025*).

Zgodnie z wynikami prospektywnego badania *PREVALENCE* przeprowadzonego na próbie 14 598 pacjentów, w tym 7 949 z mHSPC zmiany HRR+ (*ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2, RAD51B i RAD54L*) odnotowano u 13,8% badanych, a mutacje *BRCA* u 5,4% badanych.

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)

Pośród wszystkich pacjentów, u których stwierdzono mutacje HRR, 66% miało mutacje somatyczne (na podstawie testu z tkanki guza), a 41% — mutacje germinalne (na podstawie testu z próbki śliny lub krwi) (Sandhu 2023).

2.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Po określeniu stopnia zaawansowania klinicznego konieczna jest analiza czynników prognostycznych. Wśród nich szczególne znaczenie ma wartość PSA – wykazano, że mężczyźni, u których stężenie PSA wynosi <1 ng/ml w wieku 40 lat oraz <2 ng/ml w wieku 60 lat, mają znacznie mniejsze ryzyko wystąpienia przerzutów lub zgonu z powodu raka prostaty w późniejszych dekadach życia (EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2026).

Równie ważna jest ocena rokowania na podstawie stopnia zaawansowania choroby oraz charakterystyki strukturalnej guza. Skala Gleasona opiera się na analizie histologicznej utkania nowotworu. Wynik uzyskuje się poprzez zsumowanie dwóch dominujących wzorców zróżnicowania, którym przypisuje się wartości od 1 (najmniejsza złośliwość histologiczna) do 5 (największa złośliwość). Łączny wynik mieści się w zakresie 2–10, a notacja 10 oznacza bardzo nisko zróżnicowany nowotwór o wysokim potencjale do naciekania i tworzenia przerzutów. Obecnie zapisuje się wynik jako pełne równanie, np. $2 + 5 = 7$, co pozwala na dokładniejszą ocenę obrazu choroby (Eble 2004).

W ostatnim czasie wprowadzono także nowy, zunifikowany system grupowania, zaakceptowany przez *International Society of Urological Pathology* (ISUP), w którym – ze względu na rzadkie stosowanie stopni 2-5 – nie wyodrębnia się ich osobno (Humphrey 2016).

Tabela 7. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016).

Suma Gleasona	Stopień ISUP
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4; 3 + 5; 5 + 3)	4
9-10 (4+5; 5+4; 5+5)	5

Można wyodrębnić różne grupy chorych w zależności od stopnia ryzyka:

- **wysokie ryzyko** – w przypadku choroby ograniczonej do narządu: PSA >20 ng/ml lub wynik Gleasona >7 (ISUP 4/5) albo stadium kliniczne T2c; natomiast w chorobie lokalnie

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)

zaawansowanej: dowolny poziom PSA, dowolny wynik Gleasona (ISUP), stadium T3–T4 lub obecność przerzutów do węzłów chłonnych (N+);

- **ryzyko pośrednie** – u pacjentów z chorobą ograniczoną: PSA 10–20 ng/ml lub Gleason 7 (ISUP 2/3) lub stadium T2b;
- **niskie ryzyko** – przy chorobie ograniczonej do stercza: PSA <10 ng/ml oraz Gleason <7 (ISUP 1) i stadium kliniczne T1 lub T2a (EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026).

Szacuje się, że mediana przeżycia całkowitego u chorych na mHSPC wynosi od 2,4 do 6,2 lat u pacjentów z chorobą *de novo* oraz od 7,1 do 11,6 lat u pacjentów z pierwotnie progresywnym mHSPC (Finianos 2017, Karim 2023, Wenzel 2024). Przykładowo standaryzowany 5-letni całkowity czas przeżycia wśród pacjentów z *de novo* mCSPC — z których wielu otrzymywało ADT w skojarzeniu z inhibitorami szlaku receptora androgenowego (ARPI) lub chemioterapię — w szwedzkim, populacyjnym badaniu kohortowym prowadzonym w latach 2017–2020 wynosił 35%, co odpowiada średniemu przeżyciu 3,2 roku (od momentu rozpoznania mCSPC) (Corsini 2023). Ocenia się, że *de novo* mHSPC wiąże się z szybszą progresją do mCRPC oraz krótszym całkowitym czasem przeżycia (OS) w porównaniu z pacjentami z pierwotnie progresywnym mHSPC (Finianos 2017, Wenzel 2024). W retrospektywnym badaniu jednośrodkowym przeprowadzonym w Niemczech całkowity czas przeżycia wynosił 56 miesięcy u chorych na *de novo* mCSPC w porównaniu z 85 miesiącami u chorych na wtórny mHSPC. Czas do rozwoju mCRPC wynosił odpowiednio 16 miesięcy vs 28 miesięcy (Wenzel 2024).

W analizie ryzyka agresywnego przebiegu nowotworu istotne są także wyniki badań molekularnych. Szczególnie istotne wydają się zaburzenia/mutacje w obrębie mechanizmów naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną (HRR, z ang. *homologous recombination repair*). Chorzy na przerzutowego PC (mPC) z mutacjami w genach uczestniczących w szlaku HRR mogą mieć zmiany w jednym lub obu allelach danego genu, określane odpowiednio jako mutacje monoalleliczne lub bialleliczną. Mutacje germinalne/zarodkowe są dziedziczone od rodziców i występują we wszystkich komórkach organizmu, natomiast mutacje somatyczne mogą gromadzić się w tkance guza po urodzeniu, w ciągu życia pacjenta, włącznie z okresem leczenia mPC (Cheng 2019). W konsekwencji mutacje germinalne HRR mogą być wykrywane w zdrowych komórkach w dowolnym momencie życia, podczas gdy mutacje somatyczne narastają wraz z postępem nowotworu i upływem czasu (Caffo 2018, Cheng 2019). U chorych na mHSPC wykrywa się wiele mutacji zlokalizowanych w genach zaangażowanych w szlak HRR (np. *BRCA1/2*, *ATM*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*) (Castro 2024, Kappel 2022, Sandhu 2023).

Z literatury wynika, że zwłaszcza mutacje w genach *BRCA1/2* podnoszą ryzyko zachorowania na PC – obecność mutacji *BRCA2* zwiększa to ryzyko 2–6-krotnie, podczas gdy zależność między mutacjami *BRCA1* a wzrostem ryzyka zachorowania jest mniej jednoznaczna (NCCN 5.2026).

Analizy potwierdzają również gorsze rokowanie chorych na mHSPC z obecnością zaburzeń HRR. Czas do progresji choroby ocenianej radiologicznie (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*) oraz przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) były znamienne krótsze w podgrupie HRR w porównaniu z podgrupą bez zmian HRR, odpowiednio 20,5 vs. 30,6 miesiąca, HR=1,6 (95% CI: 1,25; 2,04), p<0,001 dla rPFS oraz 39,0 vs. 55,7 miesiąca, HR= 1,5 (95% CI: 1,15; 1,97), p=0,003 dla OS. Jeszcze wyraźniejsze różnice w przeżyciu zaobserwowano pomiędzy pacjentami z mutacjami *BRCA* porównywanymi względem chorych bez mutacji *BRCA*. Mediana rPFS wśród pacjentów z mutacjami *BRCA* wynosiła jedynie 13,6 miesiąca vs. 30,4 miesiąca, HR=2,44 (95% CI: 1,80; 3,32), p<0,001 a dla OS 26,2 vs. 55,1 miesiąca, HR=2,69 (95% CI: 1,98; 3,64), p<0,001. Znamienne różnice, wskazujące na gorsze rokowanie pacjentów z mutacjami *BRCA* obserwowano również w podgrupach chorych z chorobą o dużej i małej objętości (Olmos 2025). Dane te podsumowuje tabela poniżej.

Tabela 8. Rokowanie chorych na mHSCPC zależnie od obecności mutacji *BRCA* i objętości choroby (Olmos 2025).

	Wszyscy pacjenci		High-volume		Low-volume	
	Z mutacją BRCA (n=69)	Bez mutacji BRCA (n=487)	BRCA (n=42)	Non-BRCA (n=264)	BRCA (n=27)	Non-BRCA (n=223)
rPFS [miesiące]						
mediana (95% CI)	13,56 (12,36; 19,32)	30,36 (27,24; 34,66)	12,84 (11,16; 16,08)	21,84 (18,96; 28,56)	16,80 (13,08; 28,80)	42,96 (34,68; 54,72)
HR (95% CI)	2,44 (1,80; 3,32); p<0,001		2,07 (1,42; 3,01); p<0,001		3,68 (2,33; 580); p<0,001	
Czas do oporności na kastrację [miesiące]						
mediana (95% CI)	12,36 (10,44; 16,44)	22,32 (20,16; 26,76))	10,80 (9,84; 12,36)	17,04 (14,52; 20,10)	15,96 (11,28; 18,00)	35,04 (26,76; 42,48)
HR (95% CI)	2,24 (1,68; 3,00); p<0,001		1,91 (1,33; 2,74); p<0,001		3,60 (2,34; 5,54); p<0,001	
OS [miesiące]						
mediana (95% CI)	26,16 (24,00; 34,56)	55,08 (48,12; 62,04)	24,72 (17,76; 29,52)	41,40 (33,36; 63,40))	34,56 (24,24; 50,04)	71,64 (62,52; 77,16)
HR (95% CI)	2,69 (1,98; 3,64); p<0,001		2,46 (1,73; 3,48); p<0,001		33,40 (1,79; 6,46); p<0,001	

2.7 Leczenie mHSPC

Leczenie raka gruczołu krokowego jest uzależnione od zaawansowania choroby, wieku pacjenta oraz stanu ogólnego. W leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego stosuje się leczenie radykalne i leczenie zachowawcze, prowadzone na zasadach opisanych w tabeli poniżej. W przypadku pacjentów z małym ryzykiem możliwa jest obserwacja. Leczenie radykalne (operacyjne lub radioterapia) ma zastosowanie u chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego, gdy spodziewana długość przeżycia wynosi ponad 10 lat (Krzakowski 2025).

Tabela 9. Elementy postępowania leczniczego u chorych na raka gruczołu krokowego.

Element postępowania leczniczego	Charakterystyka
Leczenie radykalne	a. leczenie operacyjne – prostatektomia radykalna (całkowite usunięcie gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych). O doszczętności zabiegu świadczy spadek stężenia PSA do poziomu nieoznaczalnego (<0,2 ng/ml) po około 3 tyg. od operacji; b. radioterapia – teleradioterapia metodą konwencjonalną lub konformalną, brachyterapia (szczególnie u chorych z małym guzem o niskiej złośliwości) (Krzakowski 2025)
Leczenie zachowawcze	a. leczenie hormonalne – celem terapii jest wyeliminowanie endogennych androgenów i zablokowanie receptorów androgenowych u chorego, stosowane przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią w celu zwiększenia skuteczności. Zazwyczaj jednak hormonoterapia przeznaczona jest dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Najprostszą metodą obciążoną niskim odsetkiem powikłań jest wycięcie jąder (kastacja chirurgiczna). Możliwa jest również kastacja farmakologiczna, którą przeprowadza się za pomocą agonistów/analogów LHRH (gosereлина, buserelina, leuporelina, tryptorelina) lub antagonistów LHRH (degarelik). Degarelik szczególnie często wykorzystywany jest u pacjentów, u których konieczne jest szybkie uzyskanie niskiego stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego w związku z wysokim ryzykiem powikłań klinicznych. W przypadku dynamicznie przebiegającej choroby u pacjentów z masywnymi przerzutami stosuje się również całkowitą blokadę androgenową kojarząc analogi LHRH z antyandrogenami (flutamid, bikalutamid, octan cyproteronu, octan medroksyprogesteronu). Hormonoterapię uogólnionego raka gruczołu krokowego można kojarzyć z chemioterapią docetakselem (Krzakowski 2025); b. chemioterapia – u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację oraz dobrym stanem ogólnym (Krzakowski 2025); c. inhibitory szlaku sygnałowego zależnego od androgenów (ARPIs; z ang. androgen receptor pathway inhibitors) – wybiórczo hamujący aktywność enzymu CYP17 i zmniejszający stężenie androgenów octan abirateronu oraz kompletnie blokujące wiązanie androgenów z receptorem androgenowym (AR, z ang. <i>androgen receptor</i>) enzalutamid, darolutamid i apalutamid (Krzakowski 2025); d. leczenie niehormonalne i niecytotoksyczne – obejmujące podawanie inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARPi; z ang. poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors) – olaparyb, niraparyb i talazoparyb opracowanych w celu selektywnego oddziaływania na komórki nowotworowe z mutacjami genów <i>BRCA</i> i innymi mutacjami genów <i>DDR/HRR</i> lub inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs; z ang. immune checkpoint inhibitors) tj. pembrolizumab¹ oddziałujących na cząsteczki CTLA4, białko programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i ligand programowanej śmierci 1 (PD-L1) oraz będących obecnie przedmiotem badań klinicznych inhibitorów AKT (AKTi), które są małymi cząsteczkami

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)

Element postępowania leczniczego	Charakterystyka
	zaprojektowanymi tak, aby wiązać się ze wszystkimi trzema izoformami AKT, która jest kluczowym składnikiem szlaku PI3K/AKT (EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2026);
e.	autologiczną immunoterapię komórkową – Sipuleucel-T² , której zadaniem jest wywołanie odpowiedzi immunologicznej przeciwko kwaśnej fosfatazie sterczowej (PAP), antygenowi występującemu w większości przypadków raka gruczołu krokowego, jednak lek nie jest dostępny w Europie (EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2026);
f.	leczenie przerzutów do kości
1	Lek nie jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu PC przez EMA (ChPL Keytruda 2025). Amerykańska Agencja FDA dopuszcza stosowanie leku we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi guzami litymi z MSI-H lub mutacjami dMMR, stwierdzonymi za pomocą testu zatwierdzonego przez FDA, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu i dla których brak zadowalających alternatywnych opcji leczenia. Rejestracja ta obejmuje chorych na raka gruczołu krokowego (FDA Keytruda 2025).

Celem leczenia w mHSPC jest opóźnienie progresji choroby, wydłużenie przeżycia oraz utrzymanie jakości życia związanej ze zdrowiem poprzez opóźnienie wystąpienia wyniszczających objawów choroby.

Obecnie w leczeniu mHSPC stosowane są:

- terapia deprywacji androgenów (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*),
- terapia podwójna, gdzie stosowane są inhibitory szlaku receptora androgenowego (ARPI, z ang. *androgen receptor pathway inhibitors*) tj. octan abirateronu z prednizonem (AAP), apalutamid, enzalutamid i darolutamid w skojarzeniu z ADT,
- terapia potrójna, gdzie stosowane są ARPI tj. AAP w skojarzeniu z ADT lub darolutamid w skojarzeniu z docetakselem i ADT,
- chemioterapia (docetaksel w skojarzeniu z ADT),
- radioterapia (RT) w skojarzeniu z ADT,
- całkowita blokada androgenowa (CAB), podczas której stosuje się niesteroidowy antyandrogen pierwszej generacji (NSAA, z ang. *nonsteroidal anti-androgens*) + ADT (Smani 2025, Talwar 2025).

Krajobraz terapeutyczny mHSPC ewoluował wraz z zastosowaniem ADT w połączeniu z dodatkowymi lekami w celu poprawy wyników przeżycia. ARPI (octan abirateronu z prednizonem, apalutamid, enzalutamid i darolutamid) w połączeniu z ADT wykazały poprawę rokowania i stały się standardem leczenia mHSPC (Smani 2025, Talwar 2025). Chociaż pacjenci z mHSPC zazwyczaj dobrze reagują na leczenie początkowe w postaci ADT lub kastracji chirurgicznej, większość z nich przechodzi do stadium mCRPC. Na podstawie danych o amerykańskich chorych na mHSPC stwierdzono, że 46% pacjentów poddanych leczeniu przeszło do stadium mCRPC w ciągu 5 lat (Freedland 2021). Dane z praktyki klinicznej pokazują, że pacjenci z mHSPC z mutacjami HRR (w tym mutacjami BRCA) mają jeszcze gorsze rokowanie mimo

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)

zastosowania leczenia (*Olmos 2025, Wlin 2025*). Należy również podkreślić, że **żadna z obecnie dostępnych terapii stosowanych u chorych na mHSPC nie posiada danych z badań klinicznych dotyczących skuteczności w podgrupach z mutacjami HRR lub BRCA**, a wyniki dla tych podgrup pochodzą z obserwacji rzeczywistej praktyki klinicznej. Zgodnie z danymi pozyskanymi z amerykańskiej bazy *Flatiron Health–Foundation Medicine* **wśród pacjentów z mHSPC leczonych ARPI osoby z mutacjami BRCA1/2 wykazywały szybszą progresję do kolejnego leczenia oraz wyższe wskaźniki progresji choroby**. Pacjenci z mutacjami BRCA1/2 mieli krótszą medianę czasu do kolejnej linii leczenia (TTNT, z ang. *time-to-next-treatment*) w porównaniu z innymi grupami, wynoszącą 19,6 w miesiąca vs. 24,9 miesiąca dla HRR+ i 27,2 miesiąca dla HRR-. W odniesieniu do czasu do przejścia do stadium oporności na kastrację (TTCR, z ang. *time-to-castration resistance*) w ciągu 24 miesięcy 56,4% pacjentów z mutacjami BRCA przeszło do stanu oporności na kastrację, co stanowiło wyższy odsetek w porównaniu z 49,7% pacjentów HRR+ oraz 46,7% pacjentów HRR-. Pacjenci z mutacjami BRCA mieli medianę TTCR wynoszącą 20,1 miesiąca, krótszą w porównaniu z 24,7 miesiąca u pacjentów HRR+ oraz 28,1 miesiąca u pacjentów HRR- (*Wlin 2025*). **Również dane z badania CAPTURE wskazują, że ani schematy leczenia oparte na docetakselu, ani ARPI nie poprawiają wyników przeżycia u chorych na mHSPC z mutacjami BRCA**. U pacjentów ze zmianami w genie BRCA nie zaobserwowano istotnych różnic w całkowitym przeżyciu pomiędzy grupą leczoną ADT + ARPI a grupą leczoną ADT w skojarzeniu z docetakselem (24,2 vs. 24,7 miesiąca) (*Olmos 2025*).

W konsekwencji wśród chorych na mHSPC z mutacjami BRCA obserwuje się zwiększony udział pacjentów wymagających kolejnych terapii w porównaniu do chorych na mHSPC bez mutacji BRCA, co wynika z ograniczonej liczby strategii celowanych pozwalających opóźnić progresję choroby. W badaniu CAPTURE wykazano, że kolejne linie leczenia z powodu mCRPC (w tym nowoczesną hormonoterapię i taksony) otrzymał wyższy odsetek pacjentów z mutacjami BRCA w porównaniu do chorych bez takich mutacji. Leczenie pierwszej i drugiej linii w stadium oporności na kastrację otrzymało odpowiednio 65,2% i 40,6% pacjentów z mutacjami BRCA, w porównaniu do 48,5% i 27,3% pacjentów bez mutacji BRCA (*Olmos 2025*).

Mutacje w genach HRR zwiększają wrażliwość komórek na leki zaburzające procesy naprawy DNA, takie jak inhibitory poli(ADP-rybozo)polimerazy (PARP), poprzez zjawisko określane jako letalność syntetyczna (*Criscuolo 2019*). PARP to rodzina białek odpowiedzialnych za wykrywanie oraz wspomaganie naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA (*Dhawan 2016*). Inhibitory PARP powodują „uwięzienie” enzymów PARP1 i PARP2 w miejscu uszkodzenia DNA, co prowadzi do nagromadzenia pęknięć podwójnej nici; te są zwykle naprawiane z udziałem HRR (*Criscuolo 2019, Dhawan 2016*). Mutacje w genach HRR (w tym mutacje

BRCA) powodują powstawanie nieprawidłowych białek naprawczych i zaburzenie funkcjonowania szlaku HRR, w rezultacie czego naprawa DNA i przeżycie komórek stają się zależne od szlaku naprawy przez wycinanie zasad, w którym uczestniczą enzymy PARP (Asim 2017, Sonnenblick 2015, Teyssonneau 2021).

Wykazano, że w raku gruczołu krokowego zaburzenia HRR nasilają się w odpowiedzi na ADT, w wyniku hamowania sygnalizacji zależnej od receptora androgenowego. Prowadzi to do zwiększonej aktywności PARP jako mechanizmu kompensującego zaburzenia naprawy DNA (Asim 2017, Polkinghorn 2013). Z tego powodu zablokowanie enzymów PARP w komórkach z mutacjami HRR powoduje nagromadzenie uszkodzeń DNA, niestabilność genomu oraz ostatecznie śmierć komórki (Criscuolo 2019).

2.7.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 13 marca 2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia mHSCP. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2026, przez polskie lub wiodące europejskie, północnoamerykańskie lub międzynarodowe organizacje.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) z 2024 r. (PTOK/PTU 2024);*
- *European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), International Society of Urological Pathology (ISUP), International Society of Geriatric Oncology (SIOG) z 2026 r. (EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026);*
- *European Society of Medical Oncology (ESMO) z 2026 r. (ESMO 2026);*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2026 r. (NCCN 5.2026);*
- *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) z 2024 r. (APPCC 2025);*
- *American Urology Association (AUA) z 2023 r. (AUA 2023);*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2021 i 2023 r. [punktowa aktualizacja] (ASCO 2021, ASCO 2023).*

Poniżej zamieszczono podsumowanie odnalezionych wytycznych w formie zestawienia tabelarycznego najważniejszych rekomendacji oraz ich zwięzłego opisu. Szczegółowo odnalezione wytyczne prezentuje Tabela 11.

Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych wytycznych.

Leczenie	PTOK/PTU (2024 r.)	ESMO (2026 r.)	EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG (2026 r.)	NCCN (2026 r.; wersja 5.2026)	APCCC (2024 r.)	AUA (2023 r.)	ASCO (2023 r.)
niraparyb + abirateron + ADT			w przypadku mutacji HRR	w przypadku mutacji BRCA2			
AAP + ADT							mHSPC <i>de novo</i> HR i LR
APA + ADT							
ENZ + ADT							
DAR + ADT							
DOC + ADT					mHSPC HR lub HVD		mHSPC HVD, jeśli nie można zastosować terapii potrójnej
AAP + DOC + ADT				tylko mCSPC HVD lub <i>de novo</i> LV	mCSPC HR lub HVD	mCSPC <i>de novo</i>	mCSPC <i>de novo</i> HVD
DAR + DOC + ADT				tylko mCSPC HVD lub <i>de novo</i> LV	mCSPC HR lub HVD	mCSPC <i>de novo</i>	mCSPC <i>de novo</i>
Monoterapia ADT		†	*				
CAB (NSAA I generacji ADT)	-		tylko krótkotermi- no w celu zapobiegania efektowi "flare"				

W tabeli: - Preferowane/Zalecane, - Opcja, - Niezalecane;

* Zalecane tylko w przypadku przeciwwskazań do terapii skojarzonej lub gdy oczekiwana długość życia jest niewystarczająca, by odnieść korzyść z terapii skojarzonej (<1 rok);

† Zalecane tylko dla pacjentów wrażliwych, którzy nie tolerują intensyfikacji leczenia;

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenowej; APA – apalutamid; APCCC – *Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*; ARPI – inhibitor szlaku receptora androgenowego; ASCO – *American Society of Clinical Oncology*; AUA – *American Urological Association*; CAB – całkowita blokada androgenowa; DAR – darolutamid; DOC – docetaksel; EAU – *European Association of Urology*; EANM – *European Association of Nuclear Medicine*; EBRT – radioterapia z wiązek zewnętrznych; ENZ – enzalutamid; ESMO – *European Society for Medical Oncology*; ESTRO – *European Society for Radiotherapy and Oncology*; ESUR – *European Society of Urogenital Radiology*; HR – wysokie ryzyko (z ang. *high-risk*); HVD – duża objętość choroby (z ang. *high-volume*); LR – niskie ryzyko (z ang. *low-risk*); LV – mała objętość choroby (z ang. *low-volume*); mHSPC – przerzutowy rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację; NDx – nowo rozpoznany (*de novo*); NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*; NSAA – niesteroidowy antyandrogen.

We wszystkich uwzględnionych wytycznych stosowanie ADT w skojarzeniu z ARPI (AAP, apalutamid lub enzalutamid), określane jako terapia podwójna, jest zalecane dla wszystkich chorych na mHSPC. PTOC, EAU, ASCO i NCCN zalecają również darolutamid w skojarzeniu z ADT jako opcję dla chorych na mHSPC.

Łączenie ADT z samym docetakselem jest zalecane przez PTOC (wszyscy chorzy na mHSPC), APCCC (mHSPC HVD), ASCO (tylko w mHSPC HVD lub w wyjątkowych okolicznościach) i AUA (wszyscy chorzy na mHSPC), ale nie jest już zalecane przez EAU, ESMO i NCCN.

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)

Terapia potrójna darolutamidem z ADT i docetakselem jest zalecana dla wszystkich pacjentów z mCSPC przez EAU i ESMO, dla pacjentów z *de novo* lub pierwotnie postępującym mCSPC HVD oraz *de novo* mCSPC LV przez NCCN, a przez ASCO i AUA tylko dla pacjentów z *de novo* mCSPC.

Terapia potrójna z AAP plus ADT i docetakselem jest zalecana dla wszystkich pacjentów z mCSPC przez EAU, dla pacjentów z *de novo* lub pierwotnie postępującym mCSPC HVD oraz *de novo* mCSPC LV przez NCCN, dla pacjentów z *de novo* mCSPC przez AUA i ESMO, a przez ASCO tylko dla pacjentów z *de novo* mCSPC HVD. NCCN zaleca również apalutamid lub enzalutamid plus ADT i docetaksel jako alternatywne schematy terapii potrójnej.

Żadna z wymienionych metod leczenia nie posiada danych z badań klinicznych potwierdzających efekty terapeutyczne w podgrupach z mutacją *BRCA*.

Produkt leczniczy Akeega jest pierwszym i jedynym inhibitorem PARP, który poprawia wyniki leczenia pacjentów i jest wskazany do stosowania w mHSPC z mutacją *BRCA*.

Terapia skojarzona niraparyb + octan abirateronu + ADT jest wymieniana w wytycznych:

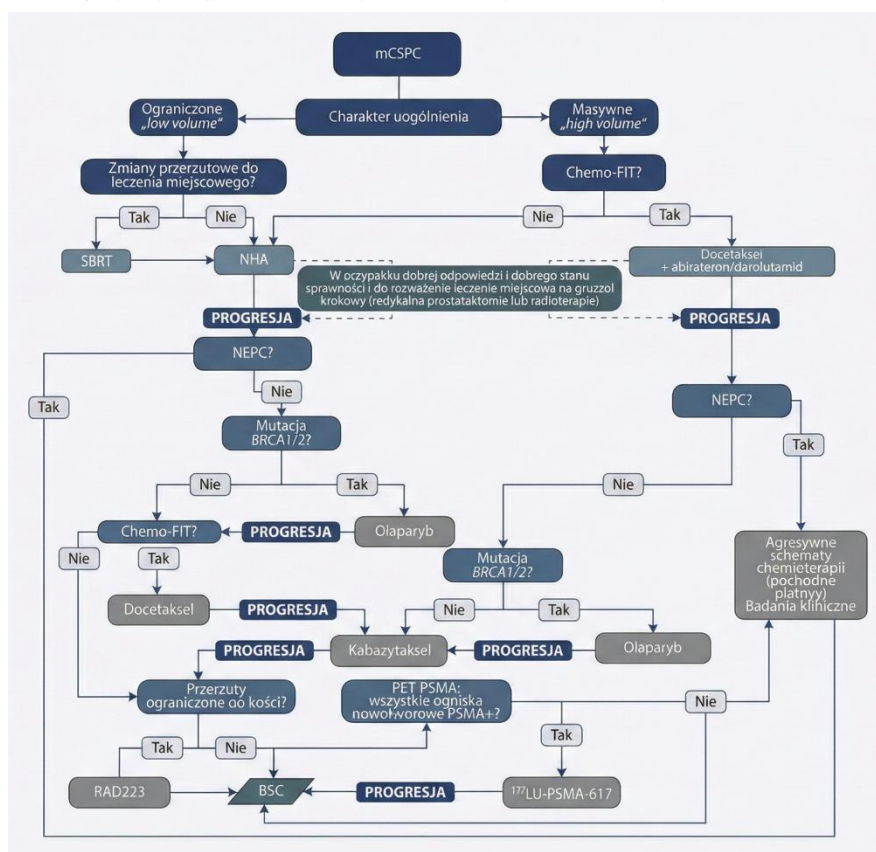
- EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG jako jedyna opcja terapeutyczna dla chorych z potwierdzonymi mutacjami somatycznymi lub germinalnymi w genach HRR [słabe zalecenie]. Eksperti wskazują (patrz algorytm leczenia 6.5 w dokumencie oryginalnym)], że ocena mutacji HRR (zwłaszcza *BRCA 1/2*) powinna być wykonywana w początkowym etapie leczenia mHSPC, jeszcze przed oceną czy mamy do czynienia z chorobą HVD/LV.
- NCCN jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z potwierdzoną mutacją *BRCA2* (zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego na terenie USA). W chorobie o dużej objętości (*high-volume*) lub synchronicznej opcja ta posiada kategorię zalecenia 2A, natomiast w chorobie o małej objętości (*low-volume*), zarówno synchronicznej, jak i metachronicznej, terapia ta ma kategorię 2B. Jej stosowanie w tej grupie zostało jednak przez autorów wytycznych uznane za kontrowersyjne ze względu na ograniczone dane (większość uczestników badań miała chorobę HVD) oraz znaczną toksyczność (częsta anemia stopnia 3/4 i nadciśnienie). Dodatkowo w wytycznych zaznaczono, że schemat ten może być wdrożony po zakończeniu chemioterapii docetakselem lub po radioterapii ogniska pierwotnego (EBRT).

Tabela 11. Szczegółowe rekomendacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	Wytyczne krajowe polskie
	- W leczeniu chorych na mHSPC nie powinno się stosować samodzielnej ADT [I, A]. - Docetaksel skojarzony z ADT ma porównywalną skuteczność jak ADT skojarzona z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (NHA: abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) w leczeniu chorych na mHSPC [I, A]. - U wszystkich chorych na mHSPC w stadium masywnego rozsiewu należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT+ NHA lub docetakselem [I, A]. - Terapia trójkłowa (ADT + docetaksel + abirateron lub darolutamid) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mHSPC [I, A]. - Terapia trójkłowa (ADT + docetaksel + abirateron lub darolutamid) stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mHSPC [III, B].

Wykres 4. Algorytm postępowania u chorych na mHSPC (PTOK/PTU 2024).

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) w 2024 r. (PTOK/PTU 2024)



BSC – leczenie objawowe (z ang. *best supportive care*); **NHA** – nowoczesne leki hormonalne (octan abirateronu, enzalutamid, apalutamid) (z ang. *novel hormonal agents*); **NEPC** – neuroendokrynnny rak gruczołu krokowego (z ang. *neuroendocrine prostate cancer*); **SBRT** – radioterapia stereotaktyczna (z ang. *stereotactic body radiotherapy*).

Wytyczne międzynarodowe

European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear

- Należy niezwłocznie wdrożyć leczenie systemowe z zastosowaniem ADT w celu złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka potencjalnie poważnych następstw zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego, złamania patologiczne, niedrożność moczowodów) u pacjentów z objawową chorobą M1 [silne zalecenie].

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)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), International Society of Urological Pathology (ISUP), International Society of Geriatric Oncology (SIOG) z 2026 r. (EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026)	- Należy rozważyć krótkotrwałe podanie starszej generacji antagonisty receptora androgenowego (AR) u pacjentów z chorobą M1 rozpoczynających leczenie agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia zjawiska zaostrzenia objawów „flare-up”). [słabe zalecenie]. - Na początku leczenia ADT należy zastosować antagonistę LHRH lub orchidektomię u pacjentów z groźącymi powikłaniami klinicznymi, takimi jak ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność cewki moczowej [silne zalecenie]. - Nie należy stosować monoterapii AR u pacjentów z chorobą M1 [silne zalecenie]. - Nie należy stosować monoterapii ADT u pacjentów, u których pierwszym objawem jest choroba M1, jeśli nie mają przeciwwskazań do leczenia skojarzonego, mają wystarczającą przewidywaną długość życia (≥ 1 rok), aby odnieść z niego korzyść, oraz są gotowi zaakceptować zwiększone ryzyko działań niepożądanych [silne zalecenie]. - Należy zastosować ADT w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem lub z apalutamidem bądź enzalutamidem u pacjentów z chorobą M1, którzy są w odpowiednim stanie ogólnym do leczenia tym schematem [silne zalecenie]. - Należy rozważyć zastosowanie ADT w skojarzeniu z darolutamidem u pacjentów z chorobą M1, którzy są w odpowiednim stanie ogólnym do leczenia tym schematem [słabe zalecenie]. - Należy zastosować docetaksel wyłącznie w skojarzeniu z ADT oraz abirateronem lub darolutamidem u pacjentów z chorobą M1, którzy są w odpowiednim stanie ogólnym do leczenia docetakselem [silne zalecenie]. Należy badać pacjentów pod kątem somatycznych lub germinalnych aberracji w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRR), ponieważ mogą oni kwalifikować się do dołączenia niraparybu do terapii ADT wraz z abirateronem w przypadku choroby w stadium M1 (przerzutowym) [słabe zalecenie]. - Należy zastosować ADT w skojarzeniu z radioterapią gruczołu krokowego (z zastosowaniem dawek odpowiadających 72 Gy w frakcjach po 2 Gy) u pacjentów, u których choroba M1 jest pierwszym objawem, a objętość choroby jest mała zgodnie z kryteriami CHAARTED [silne zalecenie]. - Nie należy stosować leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z ADT u pacjentów z chorobą M1 poza badaniami klinicznymi [silne zalecenie]. - Leczenie ukierunkowane na przerzuty (<i>metastasis-directed therapy</i>) u pacjentów z chorobą M1 należy stosować wyłącznie w ramach badań klinicznych lub dobrze zaprojektowanych prospektywnych badań kohortowych [silne zalecenie].

Postępowanie w mCSPC *de novo*:

- | | |
|--|--|
| <p>European Society of Medical Oncology (ESMO) z 2026 r. (ESMO 2026)</p> | <ul style="list-style-type: none"> Schemat ADT + ARPI jest zdecydowanie zalecany u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> z małą masą nowotworu (w klasycznych badaniach obrazowych) [I, A]. Zalecane opcje to: <ul style="list-style-type: none"> ADT + abirateron [wynik MCBS v2.0: 4] ADT + apalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ADT + enzalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ADT + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 3) Schemat ADT + docetaksel + ARPI można rozważyć u wybranych pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> z małą masą nowotworu, którzy kwalifikują się do chemioterapii docetakselem [III, C]. Opcje to: <ul style="list-style-type: none"> ADT + docetaksel + abirateron (wynik MCBS v2.0: 4; brak rejestracji EMA FDA) ADT + docetaksel + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ADT + docetaksel + enzalutamid (brak rejestracji EMA i FDA) Schemat ADT + docetaksel + ARPI jest zalecany u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> z dużą masą nowotworu, którzy kwalifikują się do chemioterapii docetakselem [II, A]. Zalecane opcje to: <ul style="list-style-type: none"> ADT + docetaksel + abirateron (wynik MCBS v2.0: 4; brak rejestracji EMA i FDA) ADT + docetaksel + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ADT + docetaksel + enzalutamid (brak rejestracji EMA i FDA) Schemat ADT + ARPI jest zalecany u pacjentów z chorobą <i>de novo</i> z dużą masą nowotworu, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem [I, A]. Zalecane opcje to: <ul style="list-style-type: none"> ADT + abirateron (wynik MCBS v2.0: 4) ADT + apalutamid (wynik MCBS v2.0: 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)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	○ ADT + enzalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ○ ADT + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 3) • Radioterapia guza pierwotnego w skojarzeniu z leczeniem systemowym jest zalecana u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> z małą masą nowotworu [II, A]. Takie podejście można również zalecić u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> z dużą masą nowotworu, biorąc pod uwagę jego działanie zapobiegające ciężkim objawom ze strony układu moczowo-płciowego (GU) [II, B]. • U pacjentów otrzymujących schemat ADT + docetaksel + ARPI, radioterapię gruczołu krokowego należy rozpocząć po zakończeniu leczenia docetakselem [III, A]. • Zalecany czas trwania leczenia systemowego w mHSPC <i>de novo</i> wynosi sześć cykli w przypadku docetakselu [III, A], do czasu progresji choroby w przypadku leków z grupy ARPI [III, A] i do końca życia w przypadku ADT [III, A]. Indywidualizację leczenia należy rozważyć dla każdego przypadku z osobna, biorąc pod uwagę odpowiedź na leczenie, choroby współistniejące i tolerancję pacjenta [III, A]. • Comiesięczne podawanie kwasu zoledronowego lub denosumabu nie jest zalecane w mHSPC [II, E]. • Schemat ADT + docetaksel co do zasady nie jest zalecany w mHSPC [I, D]. Jeśli leki z grupy ARPI są niedostępne, schemat ADT + docetaksel jest zalecany u pacjentów z mHSPC <i>de novo</i> w dobrym stanie ogólnym [I, A; wynik MCBS v2.0: 3]. • Monoterapia ADT co do zasady nie może być zalecana [I, D] i powinna być stosowana wyłącznie u wybranych pacjentów w złym stanie ogólnym (niekwalifikujących się do innego leczenia), u których przewiduje się krótki czas przeżycia [I, C]. Postępowanie w nawrotowym mHSPC po leczeniu miejscowym • Schemat ADT + ARPI jest w większości przypadków zalecany u pacjentów z metachronicznym mHSPC z małą masą nowotworu [II, A]. Zalecane opcje to: ○ ADT + apalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ○ ADT + enzalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) ○ ADT + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 3) • Decyzja o leczeniu metachronicznego mHSPC z małą masą nowotworu schematem ADT–ARPI powinna zostać podjęta po rozważeniu przewidywanego czasu przeżycia oraz chorób współistniejących [II, A]. • Docetaksel nie jest zalecany u pacjentów z metachronicznym mHSPC z małą masą nowotworu [II, E]. • Schemat ADT + ARPI jest zalecany u pacjentów z metachronicznym mHSPC z dużą masą nowotworu [II, A]. Zalecane opcje to: • ADT + apalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) • ADT + enzalutamid (wynik MCBS v2.0: 4) • ADT + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 3) • Schemat ADT + docetaksel–ARPI można również zalecić u pacjentów z metachronicznym mHSPC z dużą masą nowotworu [II, B]. Zalecane opcje to: • ADT + docetaksel + darolutamid (wynik MCBS v2.0: 4) • ADT–docetaksel–enzalutamid (brak rejestracji EMA i FDA)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2026 r. (NCCN 5.2026)	Leczenie HSPC <i>low-volume</i> M1 (metachronicznego lub synchronicznego) lub synchronicznej choroby oligometastatycznej • Synchroniczne przerzuty <i>low-volume</i> lub synchroniczna choroba oligometastatyczna: ○ ADT z jednym z następujących: preferowane: abirateron [1]; apalutamid [1]; enzalutamid [1] lub inne zalecane: darolutamid [2B] LUB ○ ADT z docetakselem i jednym z następujących (tylko w chorobie <i>low-volume</i>): abirateron [2B]; apalutamid [2B]; darolutamid [2B]; enzalutamid [2B] LUB ○ ADT z EBRT do guza pierwotnego (wyłącznie lub z jednym z następujących): abirateron [2A]; apalutamid [2B]; docetaksel [2B]; enzalutamid [2B] LUB ○ ADT z: użyteczne w niektórych sytuacjach klinicznych: niraparyb + abirateron (wyłącznie w przypadku mutacji <i>BRCA2</i>) [2B]; • Metachroniczne przerzuty <i>low-volume</i>:

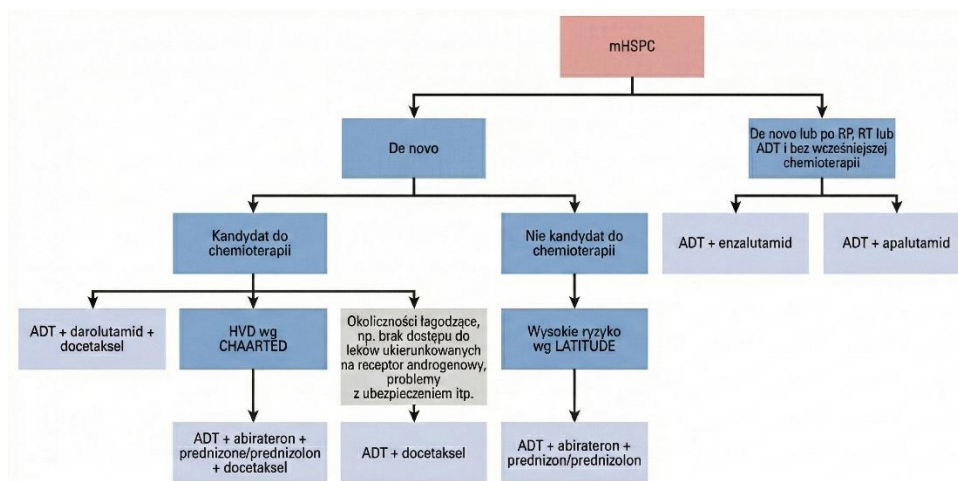
Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- o ADT z jednym z następujących: preferowane: abirateron [1]; apalutamid [1]; enzalutamid [1]; inne zalecane: darolutamid [2B] LUB - o ADT z: użyteczne w niektórych sytuacjach klinicznych: niraparyb + abirateron (włącznie w przypadku mutacji <i>BRCA2</i>) [2B];
	Leczenie HSPC <i>high-volume</i> M1
	• Synchroniczne lub metachroniczne przerzuty <i>high-volume</i> - o ADT z docetaksem i jednym z następujących: preferowane: abirateron [1]; darolutamid [1]; inne zalecane: apalutamid [2B]; enzalutamid [2B] LUB - o ADT z jednym z następujących: preferowane: abirateron [1]; apalutamid [1]; enzalutamid [1]; inne zalecane: darolutamid [2A] LUB - o ADT z: użyteczne w niektórych sytuacjach klinicznych: niraparyb + abirateron (włącznie w przypadku mutacji <i>BRCA2</i>) [2A];
Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) z 2024 r. (APPCC 2025)	• Terapia potrójna (ADT + docetaksel + ARPI) w leczeniu chorych na mHSPC w chorobie o dużej objętości (<i>high-volume</i>), kwalifikujących się do leczenia chemioterapią: brak konsensusu (ale łącznie 94% głosujących rekomenduje dla większości lub wybranych pacjentów). • Brak konsensusu w głosowaniu nad czynnikami przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu terapii potrójnej: • Brak konsensusu w głosowaniu nad zastosowaniem terapii potrójnej w synchronicznej chorobie o małej objętości. • Nie zaleca się terapii potrójnej w metachronicznej chorobie o małej objętości [konsensus przeciwko- 84%]. • Brak konsensusu w głosowaniu nad zastosowaniem terapii potrójnej w metachronicznej chorobie o dużej objętości [84% na TAK dla większości/wybranych]. • Brak konsensusu w głosowaniu nad zastosowaniem profilaktyki G-CSF przy terapii potrójnej. • Brak konsensusu w głosowaniu nad wyborem właściwej terapii w leczeniu synchronicznego mHSPC o małej objętości (węzły zaotrzewnowe w PSMA) [92% głosujących za leczeniem systemowym + RT ogniska pierwotnego]. • W leczeniu synchronicznego mHSPC o małej objętości (wg obrazowania konwencjonalnego): zaleca się ADT + ARPI + RT ogniska pierwotnego [konsensus- 82%]. • Brak konsensusu w głosowaniu nad zastosowaniem dodatkowej terapii celowanej na przerzuty (MDT, w <i>metastases-directed therapy</i>) w powyższym wskazaniu. • W leczeniu synchronicznego mHSPC o małej objętości (tylko w NGI [<i>next-generation imaging</i>]) zaleca się ADT + RT ogniska pierwotnego +/- ARPI [konsensus- 88%]. • Brak konsensusu w głosowaniu nad zastosowaniem dodatkowej terapii celowanej na przerzuty (MDT, w <i>metastases-directed therapy</i>) w powyższym wskazaniu [84% na TAK dla większości/wybranych]. • Brak konsensusu w głosowaniu nad czasem trwania terapii systemowej przy zastosowaniu MDT. • Brak konsensusu w głosowaniu nad leczeniem metachronicznego mHSPC o małej objętości (wg obrazowania konwencjonalnego) [90% za terapią systemową jako bazą]. • W leczeniu metachronicznego mHSPC o małej objętości (wg obrazowania konwencjonalnego): zaleca się ADT + ARPI [Silny konsensus- 91%]. • Stosowanie MDT w leczeniu metachronicznego mHSPC o małej objętości (wg obrazowania konwencjonalnego) zaleca się tylko jeśli brak dodatkowych nieleczonych zmian w nowoczesnym obrazowaniu (NGI) [konsensus- 88%]. • Brak konsensusu w głosowaniu nad leczeniem metachronicznego mHSPC o małej objętości (wg obrazowania NGI, ujemnych wg obrazowania konwencjonalnego).
American Urology Association (AUA) z 2023 r. (AUA 2023)	• Klinicyści powinni zaoferować ADT z wykorzystaniem agonistów lub antagonistów LHRH albo kastrację chirurgiczną u chorych na mHSPC [Silna rekomendacja; Poziom dowód: B]. • Chorym na mHSPC klinicyści powinni zaoferować ADT w skojarzeniu z leczeniem ukierunkowanym na szlak androgenowy (octan abirateronu z prednizonem, apalutamid, enzalutamid) lub chemioterapią (docetaksel) [Silna rekomendacja; Poziom dowód: A].

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2023 r. (ASCO 2023) [punktowa aktualizacja wytycznych z 2021 r.]	• U wybranych chorych na <i>de novo</i> mHSPC klinicyści powinni zaoferować ADT w skojarzeniu z docetakselem oraz albo octanem abirateronu z prednizonem, albo darolutamidem [Silna rekomendacja; Poziom dowódów: [Abirateron] A / [Darolutamid] B]. • U wybranych chorych na mHSPC z niską objętością choroby przerzutowej klinicyści mogą zaoferować pierwotną radioterapię prostaty w skojarzeniu z ADT [Rekomendacja warunkowa; Poziom dowódów: C]. • Klinicyści nie powinni oferować pierwszej generacji antyandrogenów (bikalutamid, flutamid, nilutamid) w skojarzeniu z agonistami LHRH u chorych na mHSPC, z wyjątkiem zastosowania w celu zablokowania wyrzutu testosteronu [Silna rekomendacja; Poziom dowódów: A]. • Klinicyści nie powinni oferować doustnych terapii ukierunkowanych na szlak androgenowy (np. octan abirateronu z prednizonem, apalutamid, bikalutamid, darolutamid, enzalutamid, flutamid, nilutamid) bez ADT chorych na mHSPC [Opinia ekspertów].
	• Docetaksel, abirateron, enzalutamid, apalutamid lub darolutamid, każdy podawany z ADT, stanowią pięć odrębnych standardów postępowania w przypadku mHSPC. Z wyjątkiem terapii potrójnych: docetaksel + abirateron + ADT oraz docetaksel + darolutamid + ADT, stosowanie któregokolwiek z tych leków w innych kombinacjach lub określonych sekwencjach nie może być obecnie rekomendowane [Typ: oparte na dowodach; stosunek korzyści do ryzyka nieznany; Jakość dowodów: brak dostępnych dowodów; Siła rekomendacji: silna]. • U chorych na mHSPC z chorobą o dużej objętości (HVD) zgodnie z definicją w badaniu <i>CHAARTED</i> (cztery lub więcej przerzutów kostnych, z których co najmniej jeden znajduje się poza kręgosłupem lub miednicą, i/lub obecność przerzutów trzewnych), którzy kwalifikują się do chemioterapii, ale nie chcą lub nie mogą otrzymać terapii potrójnej (np. z powodów ubezpieczeniowych), należy zaproponować docetaksel w połączeniu z ADT [Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna dla pacjentów z HVD]. • U chorych na mHSPC <i>de novo</i> z HVD zgodnie z <i>CHAARTED</i>, którym proponuje się ADT + docetaksel, należy zaoferować terapię potrójną (abirateron + prednizon + ADT + docetaksel) zgodnie z badaniem <i>PEACE-1</i>. Terapia ta wykazała istotne korzyści w zakresie OS i radiologicznego PFS w porównaniu z samym ADT + docetakselem [Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna dla pacjentów z HVD wg <i>CHAARTED</i>]. • U chorych na mHSPC <i>de novo</i>, którym proponuje się ADT + docetaksel, należy zaproponować terapię potrójną (darolutamid + ADT + docetaksel) zgodnie z badaniem <i>ARASENS</i>. Terapia ta wykazała istotne korzyści w zakresie OS oraz dłuższy czas do mCRPC, progresji bólu, pierwszego zdarzenia kostnego oraz rozpoczęcia kolejnej terapii systemowej [Typ: oparte na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. • Zalecany schemat u pacjentów leczonych darolutamidem, docetakselem i ADT to darolutamid w dawce 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) dwa razy dziennie, z posiłkiem (dobowa dawka 1200 mg), z ADT. Docetaksel (75 mg/m²) należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od pierwszej dawki darolutamidu i podawać dożylnie co 3 tygodnie, maksymalnie sześć cykli [Typ: oparte na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. • U pacjentów z LVD wg definicji w badaniu <i>CHAARTED</i>, którzy kwalifikują się do chemioterapii, nie należy oferować docetakselu + ADT z powodu braku wystarczających dowodów [Typ: oparte na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna dla LVD]. • U chorych na mHSPC leczonych docetakselem zaleca się sześć dawek podawanych co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m², samodzielnie (<i>CHAARTED</i>) lub z prednizolonem (<i>STAMPEDE</i>) [Typ: oparte na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. • ADT + enzalutamid należy zaoferować chorym na mHSPC, zarówno z chorobą <i>de novo</i>, jak i po wcześniejszych terapiach (prostatektomia radykalna, radioterapia). Enzalutamid + ADT wykazał krótkoterminowe oraz długoterminowe korzyści dotyczące przeżycia w badaniach <i>ENZAMET</i> i <i>ARCHES</i> [Typ: oparte na dowodach; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna].

Organizacja, rok
(źródło)

Rekomendowane postępowanie

Wykres 5. Algorytm leczenia początkowego mHSPC (ASCO 2023).



American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2021 r. (ASCO 2021)

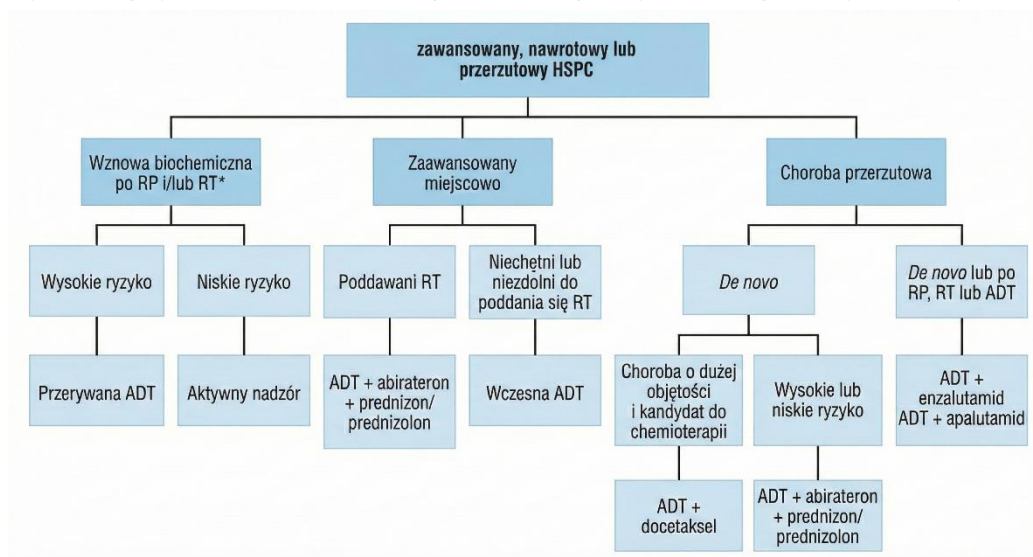
- Docetaksel, abirateron, enzalutamid lub apalutamid – każdy z nich podawany z terapią deprywacji androgenów (ADT) – stanowią cztery oddzielne standardy postępowania (SOC) w leczeniu niekastracyjnego przerzutowego raka prostaty. Stosowanie któregośkolwiek z tych leków w dowolnej kombinacji lub sekwencji nie może być obecnie rekomendowane [Typ: oparty na dowodach, stosunek korzyści do ryzyka nieznan; Jakość dowodów: brak dostępnych dowodów; Siła rekomendacji: silna] [rekomendacja zmieniona rekomendacją z 2023 r.].
- U chorych na mHSPC o dużej objętości choroby (HVD), zgodnie z definicją *CHAARTED*, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią, należy rozważyć dodanie docetakselu do ADT [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna dla pacjentów z HVD] [rekomendacja zmieniona rekomendacją z 2023 r.].
- U chorych na mHSPC o małej objętości zmian (LVD), zgodnie z definicją *CHAARTED*, którzy kwalifikują się do chemioterapii, nie należy proponować docetakselu w skojarzeniu z ADT [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna dla pacjentów z LVD] [zmieniona rekomendacją z 2023 r.].
- Zalecany schemat docetakselu u chorych na mHSPC obejmuje sześć dawek podawanych co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m², podawanych samodzielnie (wg *CHAARTED*) lub z prednizolonem (wg *STAMPEDE*) [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna] [zmieniona rekomendacją z 2023 r.].
- U chorych na mHSPC z wysokim ryzykiem, *de novo* należy rozważyć dodanie abirateronu do ADT zgodnie z badaniem *LATITUDE* [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna dla pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka wg *LATITUDE*].
- U chorych na mHSPC z niskim ryzykiem *de novo* można rozważyć ADT z abirateronem zgodnie z badaniem *STAMPEDE* [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: umiarkowana dla pacjentów z chorobą niskiego ryzyka wg *STAMPEDE*].
- Zalecany schemat u chorych na mHSPC to abirateron 1 000 mg z prednizolonem lub prednizolem 5 mg raz dziennie, stosowany do momentu potwierdzenia progresji choroby [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna].
- ADT w skojarzeniu z enzalutamidem należy oferować chorym na mHSPC, zarówno z chorobą *de novo*, jak i tym, którzy byli wcześniej leczeni radykalną prostatektomią (RP) lub radioterapią (RT) z powodu choroby zlokalizowanej. Enzalutamid + ADT wykazał krótkoterminowe korzyści przeżyciowe (PSA-PFS, PFS kliniczny oraz OS) w porównaniu z samym ADT w badaniu *ENZAMET* [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna] [zmieniona rekomendacją z 2023 r.].

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

w skojarzeniu z prednizolem 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)

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	- Zalecany schemat dla chorych na mHSPC to enzalutamid (160 mg na dobę) w skojarzeniu z ADT [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. - ADT w skojarzeniu z apalutamidem należy oferować chorym na mHSPC, zarówno z chorobą <i>de novo</i>, jak i tym wcześniej leczonym RP lub RT, zgodnie z badaniem <i>TITAN</i> [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna]. - Zalecany schemat to apalutamid (240 mg na dobę) w skojarzeniu z ADT [Typ: oparty na dowodach, korzyści przewyższają ryzyko; Jakość dowodów: wysoka; Siła rekomendacji: silna].

Wykres 6. Algorytm leczenia zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego HSPC (ASCO 2021).



2.7.2 Finansowanie leczenia

W ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025) w leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid w skojarzeniu z docetakselem albo enzalutamid. Kryteria włączenia do leczenia tymi substancjami podsumowano w tabeli poniżej, natomiast pełną treść programu zamieszczono w załączniku 10.4.

Tabela 12. Kryteria leczenia dla substancji czynnych finansowanych w leczeniu mHSPC w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025).

Kryteria		apalutamid	darolutamid + docetaksel	enzalutamid
Kryteria ogólne	histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza	✓	✓	✓
	ukończony 18. rok życia	✓	✓	✓
	ECOG 0-2	✓	✓	✓
	adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)	✓	✓	✓
	brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL	✓	✓	✓
	nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii	✓	✓	✓
	nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	✓	✓	✓
	brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego	✓	✓	✓
Kryteria szczegółowe	stadium wrażliwości na kastrację	✓	✓	✓
	udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetakselem		✓	
	zakończone leczenie docetakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu wraz z jej uzasadnieniem	✓		✓
	brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu	✓	✓	✓
	obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich lub przerzutów trzewnych w badaniach obrazowych (TK/MR), w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty)	✓	✓	✓
	dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej	✓	✓	✓
	dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej	✓	✓	✓

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)

Kryteria	apalutamid	darolutamid + docetaksel	enzalutamid
niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu	✓	✓	✓
niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych w leczeniu lub profilaktyce osteoporozy)	✓	✓	✓

W ramach katalogu chemioterapii dostępny jest octan abirateronu (załącznik C.87.a i C.87.b) oraz docetaksel (załącznik C.19). W ramach refundacji aptecznej dostępne są leki zawierające substancje czynne *degarelix*, *leuprorelin*, *goserelin*, *triptorelin*.

2.8 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Szacuje się, że zachorowania na mHSPC wiąże się z obciążeniem kosztowym na poziomie 1/3 wszystkich wydatków przypadających na PC. Należy jednak pamiętać, że całkowite obciążenie ekonomiczne w mHSPC jest znacząco niższe niż w mCRPC (Kaye 2024, Svensson 2021) i dlatego opóźnienie progresji do stadium oporności na kastrację u pacjentów z mHSPC ma istotną wartość ekonomiczną. W badaniu prowadzonym wśród amerykańskich chorych wykazano, że przechodząc od mHSPC do mCRPC średnie całkowite koszty opieki zdrowotnej (z dowolnej przyczyny) wzrosły z 4424 USD (koszty medyczne: 2846 USD) do 9717 USD (koszty medyczne: 4654 USD), natomiast średnie koszty opieki zdrowotnej związane z PC wzrosły z 2859 USD (koszty medyczne: 1626 USD) do 8012 USD (koszty medyczne: 3285 USD) (Kaye 2024).

Dostępne są ograniczone dane opisujące obciążenie ekonomiczne w populacji pacjentów z mHSPC z mutacjami HRR oraz mutacjami *BRCA*. Retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w USA wśród nowo zdiagnozowanych chorych na raka gruczołu krokowego wykazało, że przypadki nowo rozpoznanego PC z mutacjami HRR (mutacje *ATM*, *ATR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2* lub *RAD51*) wiązały się z istotnie większym zużyciem leków niż u pacjentów bez mutacji. Średnia liczba preskrypcji leków była istotnie wyższa u pacjentów z mutacjami HRR niż u pacjentów bez mutacji — zarówno po dwóch latach, jak i po trzech latach obserwacji. Podobne wyniki odnotowano w przypadku preskrypcji leków specyficznie stosowanych w leczeniu PC (Liu 2019). Należy jednak podkreślić, że wśród chorych na mHSPC z mutacjami *BRCA1/2* odnotowuje się szybszą progresję do stadium oporności na kastrację (Olmos 2025). Rozwój oporności na kastrację wiąże się ze znacznym wzrostem kosztów opieki zdrowotnej oraz większym wykorzystaniem zasobów medycznych w porównaniu z mHSPC (Kaye 2024, Svensson 2021). Z tego względu w dłuższej perspektywie chorzy na mHSPC z mutacjami HRR

(w tym *BRCA1/2*) mogą generować wyższe koszty opieki zdrowotnej niż chorzy bez mutacji w genach HRR (*Liu 2019*).

W przypadku kosztów leczenia PC w Polsce brak jest kompleksowych opracowań. W związku z tym, celem oszacowania kosztów bezpośrednich hospitalizacji polskich pacjentów z PC przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę L – choroby układu moczowo-płciowego. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupę L46 – choroby gruczołu krokowego, na podstawie, której oszacowano koszty związane z leczeniem raka gruczołu krokowego. W 2023 r. koszt hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem C61 wg ICD-10 wyniósł 5 380 903,36 zł i był o 24% wyższy niż w roku 2022. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 13. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (JGP 2025).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C61	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C61
2023	4 958	5 658	1 759,04	3 059	5 380 903,36 zł
2022	5 080	5 889	1 452,20	2 976	4 321 747,20 zł
2021	4 451	5 265	1 529,97	2 763	4 227 307,11 zł
2020	4 183	4 880	827,30	2 804	2 319 749,20 zł
2019	5 738	6 599	579,91	3 326	1 928 780,66 zł
2018	5 982	6 922	479,59	3 331	1 597 514,29 zł
2017	5 588	6 326	620,30	3 031	1 880 129,30 zł
2016	4 904	5 648	685,01	2 673	1 831 031,73 zł

Na podstawie danych sprawozdawanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia na portalu statystycznym JGP możliwy jest do oszacowania koszt leczenia chorych zakwalifikowanych do programu lekowego dedykowanego pacjentom z rakiem gruczołu krokowego. W 2024 r. koszt refundacji leków udostępnianych w ramach programu lekowego B.56 wyniósł **391 915 777,84** i był o 14% wyższy niż w roku poprzedzającym. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty refundacji leków w ramach programu B.56 (JGP 2025).

Rok	octan abirateronu	apalutamid	darolutamid	enzalutamid	olaparyb	kabazytaksel	Ra-223	ogółem
2017	50 504 769,91	–	–	46 608,35	–	–	1,08	50 551 379,34
2018	60 414 570,29	–	–	20 808 457,96	–	–	3 087 197,76	84 310 226,01

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)

Rok	octan abirateronu	apalutamid	darolutamid	enzalutamid	olaparyb	kabazytaksel	Ra-223	ogółem
2019	64 303 144,25	—	—	48 900 211,22	—	—	5 890 005,94	119 093 361,40
2020	53 061 838,90	—	—	131 803 086,84	—	—	6 288 066,60	191 152 992,34
2021	50 207 334,75	—	—	184 913 653,12	—	—	6 199 645,38	241 320 633,25
2022	42 543 985,69	4 427 040,53	2 036 206,08	241 198 998,50	—	—	6 374 156,73	296 580 387,53
2023	2 886 995,96	19 535 669,22	8 306 808,72	294 553 639,64	3 905 931,26	9 053 225,24	4 680 440,19	342 922 710,25
2024	—	50 310 358,96	18 427 307,51	300 518 344,94	10 308 552,80	11 619 783,48	731 430,16	391 915 777,84

Koszty pośrednie

Koszty pośrednie w głównej mierze odzwierciedlają utratę produktywności wynikającą z absencji chorobowej oraz obniżonej wydajności pracy. Bez wątpienia rak gruczołu krokowego jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. PC jest również chorobą przewlekłą, która często wymaga długotrwałego leczenia. Fizyczne konsekwencje takich terapii często ograniczają produktywność zawodową i udział w życiu społecznym, zwłaszcza u mężczyzn w okresie aktywności zawodowej. Przykładowo w retrospektywnym badaniu przeprowadzonym na Słowacji koszty absencji chorobowej spowodowanej zachorowaniem na PC wzrosły z 1 199 672 euro w 2014 r. do 2 122 042 euro w 2022 r. Z kolei koszty wynikające z niezdolności do pracy wzrosły z 1 789 115 euro w 2014 r. do 3 019 661 euro w 2022 r. ().

Z uwagi na brak polskich danych odnoszących się do chorych na mHSPC z potwierdzonymi zmianami w DRD/HRR posługiwano się danymi sprawozdawanymi na portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dla osób z rozpoznaniem C61 wg ICD-10. Zgodnie z danymi uzyskanymi z bazy ZUS z powodu raka gruczołu krokowego w 2024 roku wydano 23 789 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 553 904 (ZUS 2025). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (ZUS 2025).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2024	553 904	23 789
2023	499 062	212 60
2022	449 985	18 974
2021	379 214	15 667
2020	432 101	17 524
2019	408 950	16 772

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)

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2018	388 143	15 553
2017	375 534	14 834
2016	334 684	13 456

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. **Dane za rok 2024 r. wskazują, 666 osób otrzymało orzeczenie pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C61 wg klasyfikacji ICD-10, natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 387 osób.** Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	666	665	-	1	387	386	-	1
2023	680	678	-	2	395	394	-	1
2022	546	545	—	1	301	301	—	—
2021	467	464	—	3	345	345	—	—
2020	639	638	—	1	343	342	—	1
2019	541	540	—	1	268	268	—	—
2018	516	515	—	1	232	231	—	1
2017	503	503	—	—	240	240	—	—
2016	429	428	—	1	184	184	—	—

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2024 ogółem wydano 512 pierwszorazowych i 933 ponownych

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)

orzeczeń rentownych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (ZUS 2025).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2024	512	508	-	4	933	929	-	4
2023	533	530	-	3	834	828	-	6
2022	464	453	—	11	938	930	—	8
2021	505	497	—	8	962	953	—	9
2020	576	569	—	7	1 011	1 000	—	11
2019	485	477	—	8	971	963	—	8
2018	500	495	—	5	1 039	1 030	—	9
2017	535	531	—	4	1 124	1 117	—	7
2016	520	517	—	3	1 027	1 021	—	6
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2024	48	46	-	2	152	149	-	3
2023	58	57	-	1	124	120	-	4
2022	60	53	—	7	135	130	—	5
2021	55	51	—	4	140	135	—	5
2020	71	67	—	4	138	129	—	9
2019	60	57	—	3	197	192	—	5
2018	61	60	—	1	222	213	—	9
2017	74	72	—	2	234	228	—	6
2016	75	73	—	2	196	191	—	5
całkowita niezdolność do pracy								
2024	294	292	-	2	440	439	-	1
2023	336	334	-	2	406	405	-	1
2022	291	287	—	4	457	454	—	3
2021	297	293	—	4	449	445	—	4
2020	349	346	—	3	487	485	—	2
2019	299	294	—	5	412	409	—	3
2018	291	287	—	4	459	459	—	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	311	310	—	1	528	527	—	1
2016	327	326	—	1	528	527	—	1
częściowa niezdolność do pracy								
2024	170	170	-	-	341	341	-	-
2023	139	139	-	-	304	303	-	1
2022	113	113	—	—	346	346	—	—
2021	153	153	—	—	373	373	—	—
2020	156	156	—	—	386	386	—	—
2019	126	126	—	—	362	362	—	—
2018	148	148	—	—	358	358	—	—
2017	150	149	—	1	362	362	—	—
2016	118	118	—	—	303	303	—	—

Chorzy z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 C61 przyznano 1 osobie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2025).

Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (ZUS 2025).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2024	1	1	-	-
2023	1	1	-	-
2022	1	1	—	—
2021	5	5	—	—
2020	3	3	—	—
2019	2	2	—	—
2018	2	2	—	—
2017	1	1	—	—
2016	2	2	—	—

2.9 Wpływ choroby na jakość życia

Obciążenie objawami może różnić się między poszczególnymi chorymi na mHSPC, jednak większość prezentuje się z niewielkim obciążeniem objawami w momencie rozpoznania mHSPC, z jakością życia (HRQoL) podobną do obserwowanej w populacji ogólnej (Agarwal 2019, Brucker 2005, Buelens 2018, Hall 2019). U 4% do 26% osób z rozpoznaniem mHSPC występują objawy związane z rakiem prostaty i przerzutami, które mogą obejmować zmęczenie, objawy ze strony układu moczowego (np. nietrzymanie moczu, niemożność oddania moczu), ból kostny, ból pleców, problemy seksualne, drętwienie i osłabienie — negatywnie wpływające na HRQoL pacjentów (Brucker 2005, EAU /EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2025, de Freitas 2019, Hall 2019). Przy początkowej diagnozie PC pacjenci zgłaszali negatywne emocje, w tym 50% pacjentów odczuwało lęk, depresję, smutek, strach i frustrację, a 20% zgłaszało dezorientację, przytłoczenie oraz ból ciała. Wśród pacjentów, u których początkowo rozpoznano chorobę ograniczoną wyłącznie do gruczołu krokowego 35% zgłaszało negatywne emocje przy diagnozie mPC, głównie frustrację, lęk, rozczarowanie, bezradność i rozgoryczenie, a 20% odczuwało inne negatywne emocje, takie jak dezorientacja/ przytłoczenie, poczucie, że ich dni są policzone, że leczenie jest nieskuteczne oraz odczuwali oni ból (Pierce 2024).

Progresja do stadium oporności na kastrację wiąże się z rozwojem dodatkowych objawów związanych z chorobą oraz szeregu problemów fizycznych i psychicznych, prowadząc do istotnego pogorszenia HRQoL (Albertsen 1997, Brucker 2005, Burbridge 2020, EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2026, Pierce 2024). Z tego względu głównym celem leczenia jest maksymalne opóźnienie progresji do mCRPC oraz poprawa HRQoL pacjentów.

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Obecne metody leczenia mHSPC, obejmujące samą terapię deprywacji androgenów (ADT) lub jej skojarzenie z inhibitorami szlaku receptora androgenowego (ARPI) i/lub docetakselem, zapewniają ograniczone korzyści u pacjentów z mHSPC z mutacjami HRR, w tym mutacjami *BRCA1/2*.

Pomimo postępów w terapii mHSPC i zwiększania się dostępności do ARPI żaden z obecnie dostępnych sposobów leczenia nie posiada udowodnionej w badaniach klinicznych skuteczności w podgrupach z mutacjami HRR lub *BRCA*. Leczenie mHSPC wyłącznie ADT nie jest wystarczające, by opóźnić progresję do przerzutowego, opornego na kastrację raka prostaty oraz związanego z tym pogorszenia stanu zdrowia i przeżycia. Chociaż ARPI i/lub docetaksel w skojarzeniu z ADT poprawiają całkowite przeżycie (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w ogólnej populacji chorych na mHSPC, dane z praktyki klinicznej pokazują, że pacjenci z mutacjami HRR (w tym *BRCA*) nadal obciążeni są niekorzystnym rokowaniem mimo stosowania tych terapii. Co więcej, w chwili obecnej leczenie celowane ukierunkowane na mutacje *BRCA* jest dostępne dla chorych dopiero w stadium oporności na kastrację.

Istnieje więc potrzeba wdrożenia terapii celowanej dla chorych na mHSPC, w tym z mutacjami *BRCA1/2*, która znacząco opóźnia progresję do mCRPC, wydłuża przeżycie i utrzymuje jakość życia (HRQoL), przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i łatwości stosowania.

Zastosowanie skojarzenia inhibitorów poli(ADP-rybo)polimerazy (PARP) z ARPI stwarza wyjątkową możliwość znaczącej poprawy wyników leczenia w tej populacji ze szczególnie niezaspokojonymi potrzebami klinicznymi. Inhibitory PARP wybiórczo hamują naprawę uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych z mutacjami HRR poprzez mechanizm letalności syntetycznej.

Odpowiedzią na zdefiniowane powyżej, niezaspokojone potrzeby zdrowotne populacji chorych na mHSPC z mutacjami *BRCA1/2* jest zastosowanie produktu leczniczego Akeega. Dowodów na efektywność kliniczną tej interwencji dostarczają wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania III fazy *AMPLITUDE*. Wykazano w nim, że zastosowanie skojarzenia niraparybu z octanem abirateronu przynosi istotną statystycznie i klinicznie korzyść względem standardu opieki, manifestującą się przede wszystkim wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) w specyficznej podgrupie pacjentów z mutacjami genów *BRCA*. Tym samym terapia ta wpisuje się w paradygmat medycyny personalizowanej, oferując celowane podejście terapeutyczne, w podgrupie chorych obciążonych szczególnie niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi związanymi z deficytami rekombinacji homologicznej.

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 Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Lek Akeega został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 19 kwietnia 2023 r. we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia (KE Akeega 2023). 29 stycznia 2026 r. CHMP przy EMA wydała opinię o rozszerzeniu zakresu wskazań rejestracyjnych do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej (ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną). Opinia ta została zatwierdzona decyzją Komisji Europejskiej dnia 5 marca 2026 r.

Akeega to połączenie niraparybu – inhibitora PARP i octanu abirateronu (prolek abirateronu) – inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u chorych na raka gruczołu krokowego i mutacjami genów *HRR* (ChPL Akeega 2025). Skojarzenie niraparybu z octanem abirateronu stanowi unikalną szansę na znaczącą poprawę wyników leczenia u chorych na mHSPC z mutacją genów *BRCA*, którzy stanowią grupę o największych niezaspokojonych potrzebach medycznych i szczególnej wrażliwości na inhibitory PARP. Oba składniki leku Akeega wykazują komplementarny mechanizm działania:

- mutacje w genach *HRR* (w tym *BRCA1/2*) prowadzą do dysfunkcji białek naprawy DNA, przez co przeżycie komórek nowotworowych staje się zależne od mechanizmów naprawy opartych na enzymach PARP;
- leki z grupy ARPi (takie jak octan abirateronu) obniżają ekspresję genów odpowiedzialnych za naprawę pęknięć dwuniciowych DNA, co prowadzi do kumulacji uszkodzeń i dodatkowo uwrażliwia komórki raka gruczołu krokowego na działanie inhibitorów PARP;
- zahamowanie enzymów PARP w komórkach z mutacjami *HRR* prowadzi do niestabilności genomu i ostatecznie do śmierci komórki nowotworowej.

Dzięki temu połączeniu lek Akeega stał się terapią celowaną, możliwą do zastosowania na wcześniejszym etapie ścieżki terapeutycznej, co pozwala na osiągnięcie większych korzyści niż w przypadku dotychczas dostępnych metod leczenia.

Wnioskowany produkt leczniczy Akeega to pierwsza i jedyna tabletka o podwójnym działaniu stosowana w leczeniu raka gruczołu krokowego. Lek ten został opracowany w celu uproszczenia terapii skojarzonej stosowanej u chorych na mHSPC z mutacjami *BRCA*. Chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego zmagają się z wysokim obciążeniem tabletkowym. Jak wykazano, większe obciążenie tabletkowe związane jest z bardziej złożonym, uciążliwym schematem leczenia dla pacjenta i jego opiekunów. Wysokie obciążenie tabletkowe wiąże się więc z dalszym obniżaniem jakości życia chorych, mniejszą satysfakcją z leczenia oraz słabą adherencją. Zastosowanie leku Akeega zmniejsza obciążenie tabletkowe do 3 tabletek dziennie w porównaniu z nawet 6 tabletkami dziennie w innych schematach leczenia skojarzonego w mHSPC.

3.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 5 marca 2026 r. (*ChPL Akeega 2026*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu).

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	
Zagadnienia rejestracji-	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1722/001
	EU/1/23/1722/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 19.04.2023 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 05.03.2026 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC	L01XK
Dostępne preparaty	Akeega 50 mg/500 mg tabletki powlekane Akeega 100 mg/500 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u> Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego i mutacjami genów HRR. <i>Niraparyb</i>

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA. W badaniach *in vitro* wykazano, że cytotoksyczność indukowana niraparybem może wiązać się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zwiększonym tworzeniem kompleksów PARP-DNA, co prowadzi do uszkodzenia DNA, apoptozy i śmierci komórki.

Octan abirateronu

Octan abirateronu jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykoidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4 ChPL).

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 (ang. luteinising hormone releasing hormone, LHRH) lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie octanem abirateronu zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Rezultat działania farmakodynamicznego*Octan abirateronu*

Abirateron zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów.

Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie niraparybu i abirateronu nie ma wpływu na ekspozycję poszczególnych substancji. AUC i C_{max} są porównywalne dla niraparybu i abirateronu, gdy są podawane jako produkt Akeega w podstawowej dawce (100 mg/500 mg) lub jako kombinacja poszczególnych składników, w porównaniu do odpowiednich ekspozycji w monoterapii.

Wchłanianie*Akeega*

U pacjentów z mCRPC, w warunkach na czczo i na zmodyfikowanym czczo, po podaniu wielokrotnych dawek tabletek Akeega, maksymalne stężenie w osoczu było osiągane w ciągu mediany 3 godzin dla niraparybu i mediany 1,5 godziny dla abirateronu.

W badaniu względnej biodostępności, maksymalna (C_{max}) i całkowita (AUC_{0-72h}) ekspozycja na abirateron u pacjentów z mCRPC (n=67) leczonych tabletkami powlekanyymi Akeega o mniejszej mocy (2 x 50 mg/500 mg) była odpowiednio o 33% i 22% większa w porównaniu z ekspozycją u pacjentów (n=67) przyjmujących pojedyncze leki (100 mg niraparybu w kapsułkach i 4 x 250 mg octanu abirateronu w tabletkach) (patrz punkt 4.2). Zmienność międzyosobnicza (%CV) ekspozycji wynosiła odpowiednio 80,4% i 72,9%. Ekspozycja na niraparyb była porównywalna pomiędzy tabletkami powlekanyymi Akeega o mniejszej mocy i pojedynczymi produktami.

Niraparyb

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Bezwzględna dostępność biologiczna niraparybu wynosi około 73%. Niraparyb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Jednakże, ze względu na jego wysoką przyswajalność i biodostępność, ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi hamującymi te transportery jest mało prawdopodobne.

Octan abirateronu

Octan abirateronu jest szybko przekształcany w warunkach *in vivo* do abirateronu (patrz punkt 5.1). Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [Cmax] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie octanu abirateronu z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego octanu abirateronu nie wolno przyjmować razem z jedzeniem.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pozorna objętość dystrybucji niraparybu i abirateronu wynosiła, odpowiednio, 1117 l i 25 774 l, co świadczy o szerokiej dystrybucji pozanaczyniowej.

Niraparyb

Niraparyb wiązał się umiarkowanie z białkami w ludzkim osoczu (83,0%), głównie z albuminami surowicy.

Octan abirateronu

Wiązanie 14C abirateronu z białkami osocza w ludzkim osoczu wynosi 99,8%.

Metabolizm

Niraparyb Niraparyb jest metabolizowany głównie przez karboksylesterazy (CE), tworząc główny nieaktywny metabolit, M1. W badaniu bilansu masy, M1 i M10 (powstałe następnie glukuronidy M1) były głównymi krążącymi metabolitami. Nie ustalono potencjału hamowania CYP3A4 na poziomie jelitowym przy odpowiednich stężeniach niraparybu. Niraparyb słabo indukuje CYP1A2 w dużych stężeniach w warunkach *in vitro*.

Octan abirateronu

Po doustnym podaniu znakowanego octanu 14C-abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany przez karboksylesterazy do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Abirateron jest substratem CYP3A4 i sulfotransferazy 2A1 (SULT2A1). Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy. Abirateron jest inhibitorem enzymów metabolizujących leki w wątrobie- CYP2D6 i CYP2C8 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Eliminacja

Akeega

Średnie $t_{1/2}$ niraparybu i abirateronu podawanych w skojarzeniu wynosiły, odpowiednio, około 62 godziny i 20 godzin, a pozorne CL/F niraparybu i abirateronu wynosiły, odpowiednio, 16,7 l/h i 1673 l/h, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u osób z mCRPC.

Niraparyb

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Niraparyb jest eliminowany głównie drogą wątrobowo-żółciową i nerkową. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg [¹⁴C]-niraparybu, średnio 86,2% (zakres 71% do 91%) dawki zostało odzyskane w moczu i kale w ciągu 21 dni. Odzysk radioaktywny w moczu stanowił 47,5% (zakres 33,4% do 60,2%), a w kale 38,8% (zakres 28,3% do 47,0%) dawki. W zbiorczych próbkach zebranych w ciągu sześciu dni, 40,0% dawki zostało odzyskane w moczu głównie w postaci metabolitów, a 31,6% dawki zostało odzyskane w kale głównie w postaci niezmienionego niraparybu. Metabolit M1 jest substratem układu Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 i 2.

Octan abirateronu

Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu ¹⁴C-abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej jest odzyskiwane w kale, a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio, około 55% i 22% podanej dawki).

Wpływ niraparybu lub abirateronu na transportery:

Niraparyb słabo hamuje glikoproteinę P (P-gp) z IC₅₀=161 μM. Niraparyb jest inhibitorem BCRP, transportera kationów organicznych 1 (OCT1), MATE-1 i 2 z wartościami IC₅₀ wynoszącymi, odpowiednio, 5,8 μM, 34,4 μM, 0,18 μM i ≤ 0,14 μM. Wykazano, że główne metabolity abirateronu, siarczan abirateronu i N-tlenek siarczanu abirateronu, hamują transporter wychwytu wątrobowego polipeptydu transportowego anionów organicznych 1B1 (ang. Organic Anion Transport Polypeptide 1B1, OATP1B1) i w konsekwencji mogą zwiększać ekspozycję w osoczu produktów leczniczych eliminowanych przez OATP1B1. Nie ma dostępnych danych klinicznych potwierdzających interakcje oparte na transporterze OATP1B1.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali niraparyb sam lub niraparyb/AA w skojarzeniu, łagodne zaburzenia czynności wątroby (kryteria NCI-ODWG, n=231) nie wpływały na ekspozycję niraparybu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nowotworami, w którym zastosowano kryteria NCI-ODWG do klasyfikacji stopnia zaburzeń czynności wątroby, AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n=8) była 1,56 (90% CI: 1,06 do 2,30) razy większa niż AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=9) po podaniu pojedynczej dawki 300 mg.

Farmakokinetykę abirateronu badano u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi (n = 8) lub umiarkowanymi (n = 8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A i B wg Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Ogólnoustrojowa ekspozycja na abirateron po podaniu pojedynczej doustnej dawki 1000 mg zwiększyła się w przybliżeniu 1,11-krotnie i 3,6-krotnie, odpowiednio, u osób z łagodnymi i umiarkowanymi, istniejącymi wcześniej, zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu farmakokinetykę abirateronu badano u osób z istniejącymi wcześniej ciężkimi (n = 8) zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) oraz u 8 zdrowych osób z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyło się około 7-krotnie, a frakcja wolnego leku wzrosła 1,8-krotnie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali sam niraparyb lub niraparyb/AA w skojarzeniu, pacjenci z łagodnymi (klirens kreatyniny 60-90 ml/min, n=337) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, n=114) zaburzeniami

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Wskazanie

czynności nerek mieli łagodnie zmniejszony klirens niraparybu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (do 13% większa ekspozycja w łagodnych zaburzeniach czynności nerek i o 13–40% większa ekspozycja w umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek)

Farmakokinetykę abirateronu porównywano u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek ustabilizowanych dializoterapią (n=8) w porównaniu z dopasowanymi osobami kontrolnymi z prawidłową czynnością nerek (n=8). Ogólnoustrojowa ekspozycja na abirateron po podaniu pojedynczej doustnej dawki 1000 mg nie zwiększyła się u osób ze schyłkową chorobą nerek 22 poddawanych dializie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL).

Masa ciała, wiek i rasa

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań klinicznych, w których pacjenci z rakiem gruczołu krokowego otrzymywali niraparyb lub sam octan abirateronu w skojarzeniu:

- Masa ciała nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na niraparyb (zakres masy ciała: 43,3-165 kg) i abirateron (zakres masy ciała: 56,0-135 kg).
- Wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę niraparybu (przedział wiekowy 45-90 lat) i abirateronu (przedział wiekowy 19-85 lat).
- Nie ma wystarczających danych, aby wnioskować o wpływie rasy na farmakokinetykę niraparybu i abirateronu.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki produktu Akeega u dzieci i młodzieży.

Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów HRR.

Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem:

- w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenowej (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną).
- w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.

Leczenie produktem Akeega z prednizonem lub prednizolonem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem terapii produktem Akeega u dorosłych pacjentów:

- z mHSPC, należy ustalić dodatni status BRCA za pomocą zwalidowanej metody badawczej (patrz punkt 5.1 ChPL).
- z mCRPC, należy ustalić dodatni status BRCA za pomocą zwalidowanej metody badawczej (patrz punkt 5.1 ChPL).

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Akeega wynosi 200 mg/1000 mg (dwie tabletki zawierające 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu), jako pojedyncza dawka dobową podawana w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia (patrz „Sposób podawania” poniżej). Tabletki 50 mg/500 mg jest dostępna w celu zmniejszenia dawki.

Kastracja medyczna za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) powinna być kontynuowana podczas leczenia u pacjentów nie poddanych kastracji chirurgicznej.

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu

Produkt leczniczy Akeega w leczeniu mHSPC stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. Produkt leczniczy Akeega w leczeniu mCRPC stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

Czas trwania terapii

Należy leczyć pacjentów do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Akeega, prednizonu lub prednizolonu, należy ją przyjąć jak najszybciej tego samego dnia i powrócić do normalnego schematu dawkowania następnego dnia. Nie wolno przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dostosowanie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych*Niehematologiczne działania niepożądane*

U pacjentów, u których wystąpią niehematologiczne działania niepożądane stopnia ≥ 3 , należy przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.4 ChPL). Nie należy wznowiać leczenia produktem Akeega, dopóki objawy toksyczności nie zmniejszą się do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.

Hematologiczne działania niepożądane

U pacjentów, u których wystąpi toksyczność hematologiczna stopnia ≥ 3 lub nieakceptowalna, podawanie produktu Akeega należy raczej wstrzymać, niż odstawić go całkowicie i rozważyć leczenie wspomagające. Produkt Akeega należy całkowicie odstawić, jeśli toksyczność hematologiczna nie powróciła do akceptowalnego poziomu w ciągu 28 dni od wstrzymania podawania.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku trombocytopenii i neutropenii wymieniono w tabeli poniżej.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku trombocytopenii i neutropenii	
Stopień 1	Bez zmian, rozważyć cotygodniowe monitorowanie
Stopień 2	Monitorowanie co najmniej raz w tygodniu i rozważenie wstrzymania stosowania produktu Akeega do czasu powrotu do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. ¹ Należy wznowić stosowanie produktu Akeega z zaleceniem cotygodniowego monitorowania przez 28 dni po ponownym rozpoczęciu podawania

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Stopień ≥ 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega i monitorować co najmniej raz w tygodniu, aż płytki krwi i neutrofile powrócą do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego.¹ Następnie wznowić stosowanie produktu Akeega lub, jeśli to uzasadnione, zastosować dwie tabletki o mniejszej mocy (50 mg/500 mg). Zaleca się cotygodniową kontrolę morfologii krwi przez 28 dni po wznowieniu dawkowania lub rozpoczęciu stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg). W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy, należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.
Drugie wystąpienie $\geq$ stopnia 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega i monitorować co najmniej raz w tygodniu, aż płytki krwi i (lub) neutrofile powrócą do stopnia 1. Dalsze leczenie należy rozpocząć od dwóch tabletek o mniejszej mocy (50 mg/500 mg). Cotygodniowe monitorowanie jest zalecane przez 28 dni po wznowieniu leczenia produktem Akeega o mniejszej mocy. Podczas rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby. Jeśli pacjent otrzymywał już tabletki Akeega o mniejszej mocy (50 mg/500 mg), należy rozważyć przerwanie leczenia.
Trzecie wystąpienie $\geq$ stopnia 3	Należy trwale odstawić leczenie.
1- Podczas przerwy w leczeniu produktem Akeega lekarz może rozważyć podanie octanu abirateronu i prednizonu lub prednizolonu w celu utrzymania dawki dobowej octanu abirateronu (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla octanu abirateronu). Dalsze podawanie produktu Akeega można wznowić tylko wtedy, gdy toksyczność spowodowana trombocytopenią i neutropenią zmniejszy się do stopnia 1. lub ustąpi do poziomu wyjściowego. Leczenie można wznowić stosując mniejszą moc produktu Akeega 50 mg/500 mg (2 tabletki). Najczęstsze działania niepożądane, patrz punkt 4.8 ChPL. W przypadku niedokrwistości stopnia ≥ 3 należy przerwać podawanie produktu Akeega i zastosować leczenie wspomagające do czasu powrotu do stopnia ≤ 2. Należy rozważyć zmniejszenie dawki (dwie tabletki 50 mg/500 mg), jeśli niedokrwistość utrzymuje się na podstawie oceny klinicznej. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku niedokrwistości wymieniono w tabeli poniżej.	
Zalecenia dotyczące dostosowania dawki w przypadku anemii	
Stopień 1	Bez zmian, rozważyć cotygodniowe monitorowanie.
Stopień 2	Co najmniej cotygodniowe monitorowanie przez 28 dni, jeśli niedokrwistość wyjściowa miała stopień ≤ 1 .
Stopień ≥ 3	Wstrzymać stosowanie produktu Akeega¹ i zapewnić leczenie wspomagające z monitorowaniem co najmniej raz w tygodniu do czasu powrotu do stopnia ≤ 2. Należy rozważyć zmniejszenie dawki [dwie tabletki o mniejszej mocy (50 mg/500 mg)], jeśli niedokrwistość utrzymuje się na podstawie oceny klinicznej. W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy, należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności 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)

Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

Drugie wystąpienie $\geq$ stopnia 3 Wstrzymać podawanie produktu Akeega, zapewnić leczenie wspomagające i monitorować co najmniej raz w tygodniu do czasu powrotu do stopnia ≤ 2 . Dalsze leczenie należy rozpocząć od dwóch tabletek o mniejszej mocy (50 mg/500 mg).

Cotygodniowe monitorowanie jest zalecane przez 28 dni po wznowieniu leczenia produktem Akeega o mniejszej mocy. W przypadku rozpoczynania stosowania dawki o mniejszej mocy, należy zapoznać się z poniższym akapitem „Zalecana obserwacja” w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących czynności wątroby.

Jeśli pacjent otrzymywał już tabletki Akeega o mniejszej mocy (50 mg/500 mg), należy rozważyć przerwanie leczenia.

Trzecie wystąpienie $\geq$ stopnia 3 Należy rozważyć trwałe odstawienie leczenia produktem Akeega na podstawie oceny klinicznej.

1- Podczas przerwy w leczeniu produktem Akeega lekarz może rozważyć podanie octanu abirateronu i prednizonu lub prednizolonu w celu utrzymania dawki dobowej octanu abirateronu (patrz Charekterytyka Produktu Leczniczego dla octanu abirateronu).

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność $\geq$ stopnia 3 (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy przerwać leczenie produktem Akeega i dokładnie monitorować czynność wątroby (patrz punkt 4.4 ChPL).

Ponowne rozpoczęcie leczenia może nastąpić tylko po przywróceniu wyników badań czynności wątroby do wartości wyjściowych pacjenta i przy zmniejszeniu dawki do jednej tabletki produktu Akeega o zwykłej mocy (co odpowiada 100 mg niraparybu/500 mg octanu abirateronu). U pacjentów poddawanych ponownemu leczeniu należy monitorować aktywność aminotransferaz w surowicy co najmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W przypadku nawrotu hepatotoksyczności po zastosowaniu zmniejszonej dawki 100 mg/500 mg na dobę (1 tabletki), należy przerwać leczenie produktem Akeega.

Jeśli u pacjentów podczas stosowania produktu Akeega wystąpi ciężka hepatotoksyczność (AlAT lub AspAT 20 razy większe od GGN), leczenie należy całkowicie odstawić.

Należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Akeega u pacjentów, u których wystąpi jednoczesne zwiększenie aktywności AlAT powyżej 3 x GGN i bilirubiny całkowitej powyżej 2 x GGN, przy braku niedrożności dróg żółciowych lub innych przyczyn odpowiedzialnych za jednoczesne zwiększenie tych wartości (patrz punkt 4.4. ChPL).

Zalecana obserwacja

Badanie pełnej morfologii krwi należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie monitorować co miesiąc przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc przez pozostały okres leczenia, w celu monitorowania istotnych klinicznie zmian jakiegokolwiek parametru hematologicznego (patrz punkt 4.4 ChPL).

Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia. Podczas rozpoczynania stosowania dawki produktu Akeega o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2 ChPL), przed wznowieniem regularnego monitorowania. Potas w surowicy powinien być monitorowany co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL).

Kontrola ciśnienia krwi powinna odbywać się co tydzień przez pierwsze dwa miesiące, co miesiąc przez pierwszy rok, a następnie co drugi miesiąc przez cały okres leczenia.

U pacjentów z istniejącą wcześniej hipokaliemią lub u tych, u których hipokaliemia rozwinie się podczas leczenia produktem Akeega, należy rozważyć utrzymanie stężenia potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh). Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności stosowania wielokrotnych dawek produktu Akeega podczas podawania pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można przewidzieć dostosowania dawki. Należy ostrożnie ocenić stosowanie produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyść powinna wyraźnie przewyższać możliwe ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL). Produkt Akeega jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, chociaż należy prowadzić ściśle monitorowanie zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa przy umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek, ze względu na możliwość zwiększenia ekspozycji na niraparyb. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek poddawanych hemodializie, produkt Akeega może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko wtedy, gdy korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem, a pacjent powinien być dokładnie monitorowany pod kątem czynności nerek i działań niepożądanych. (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL)

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego Akeega w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Akeega podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę. Produkt Akeega należy przyjmować na pusty żołądek co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2 ChPL). W celu uzyskania optymalnego wchłaniania, tabletki Akeega należy połykać w całości, popijając wodą, nie wolno ich łamać, kruszyć ani żuć.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa A wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 ChPL)].

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

Hematologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Akeega zgłaszano hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia) (patrz punkt 4.2 ChPL).

Badanie pełnej morfologii krwi co tydzień przez pierwszy miesiąc, co dwa tygodnie przez następne dwa miesiące, a następnie comiesięczne monitorowanie przez pierwszy rok, a potem co drugi miesiąc przez resztę leczenia jest zalecane w celu monitorowania, czy podczas leczenia nie występują klinicznie istotne zmiany jakiegokolwiek parametru hematologicznego (patrz punkt 4.2 ChPL).

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

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

Ze względu na ryzyko małopłytkowości, inne produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają liczbę płytek krwi, należy stosować z ostrożnością u pacjentów przyjmujących produkt Akeega (patrz punkt 4.8 ChPL).

Podczas rozpoczynania stosowania dawki produktu Akeega o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) po przerwaniu dawkowania z powodu hematologicznych działań niepożądanych, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2 ChPL), przed wznowieniem regularnego monitorowania (patrz punkt 4.2 ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie

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

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

Akeega może powodować hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8 ChPL) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykoidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1 ChPL). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastoju płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przeżytym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek). U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia produktem Akeega, stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy korygować i kontrolować hipokaliemię i zastój płynów.

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

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

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

Octan abirateronu, składnik produktu Akeega, zwiększa stężenie mineralokortykoidów i niesie ze sobą ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Nadmiar mineralokortykoidów może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Wcześniejsza ekspozycja na terapię deprywacji androgenów (ang. androgen deprivation therapy, ADT), jak również zaawansowany wiek, stanowią dodatkowe ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z badań AMPLITUDE i MAGNITUDE wykluczono pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca, na którą składały się: zawał serca, tętnicze i żyłne zdarzenia zakrzepowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca klasy II do IV wg NYHA lub wartość frakcji wyrzutowej serca <50%. Pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie należy poddać optymalizacji klinicznej i wdrożyć odpowiednie postępowanie w przypadku wystąpienia objawów. Jeśli wystąpi istotne klinicznie pogorszenie czynności serca, należy rozważyć odstawienie produktu Akeega.

Zakażenia

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

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

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

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

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

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

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

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

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

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

We wszystkich badaniach klinicznych produktu Akeega ryzyko hepatotoksyczności zostało ograniczone poprzez wykluczenie pacjentów z wyjściowym zapaleniem wątroby lub istotnymi nieprawidłowościami w testach czynnościowych wątroby (bilirubina całkowita w surowicy $> x 1,5$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $> 1 x$ GGN oraz AspAT lub AlAT $> 3 x$ GGN).

W badaniach klinicznych niezbyt często stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania lub całkowitego odstawienia leczenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy oceniać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Podczas rozpoczynania stosowania dawki produktu Akeega o mniejszej mocy (dwie tabletki 50 mg/500 mg) po przerwaniu dawkowania, należy monitorować czynność wątroby co dwa tygodnie przez sześć tygodni ze względu na ryzyko zwiększonej ekspozycji na abirateron (patrz punkt 5.2 ChPL), przed wznowieniem regularnego monitorowania. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Wystąpienie podwyższonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych produktem leczniczym Akeega powinno niezwłocznie skutkować przerwaniem leczenia. Jeśli kiedykolwiek aktywność AlAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie produktem Akeega i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2 ChPL).

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

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

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

Wykazano, że umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh lub jakiekolwiek zwiększenie aktywności AspAT i stężenia bilirubiny całkowitej $> 1,5 x - 3 x$ GGN) zwiększają ogólnoustrojową ekspozycję na abirateron i niraparyb (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności dawek wielokrotnych produktu Akeega stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy ostrożnie ocenić stosowanie produktu Akeega u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyść wyraźnie powinna przewyższać możliwe ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie należy stosować produktu Akeega u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2 ChPL).

Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu octanu abirateronu (składnika produktu Akeega) z prednizonem lub prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (metabolizowane przy udziale CYP2C8) (patrz punkt 4.5 ChPL); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML)

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

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)

W badaniach AMPLITUDE i MAGNITUDE, u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego leczonych dawką 200 mg niraparibu i 1000 mg octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, zgłaszano przypadki MDS/AML, w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

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

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

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

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

Gęstość kości

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

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

Leczenie produktem Akeega i prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z terapią Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności wśród bezobjawowych lub łagodnie objawowych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, co zaobserwowano w badaniach klinicznych octanu abirateronu, składnika produktu Akeega.

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

Hiperglikemia

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

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5 ChPL).

Laktoza i sól

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 ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
	Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce więc uznaje się za wolny od sodu.
	Leczenie niraparybem i octanem abirateronu z prednizonem lub prednizolonem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu raka gruczołu krokowego. Przed rozpoczęciem terapii produktem Akeega należy ustalić dodatni status BRCA za pomocą zwalidowanej metody badawczej.

3.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Akeega nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu (MZ 18/12/2025). Finansowaniu podlega zastosowanie leku Akeega w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC).

Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Niraparyb + Abirateron	Akeega, tabl. powł., 100 + 500 mg	56 szt.	05413868122459	1236.1, Niraparyb + Octan abirateronu	21163,50	22856,58	24227,97	24227,97	B.56.	bezpłatny	0
Niraparyb + Abirateron	Akeega, tabl. powł., 50 + 500 mg	56 szt.	05413868122442	1236.1, Niraparyb +	21163,50	22856,58	24227,97	24227,97	B.56.	bezpłatny	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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
-------------------	----------------------------	----------------------	--	----------------	------------------	---------------------	---------------------	------------------------------	--	--------------------	------------------------------------

Octan
abirateronu

B.56. – „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”

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)

4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z brzmieniem wskazania rejestracyjnego lek Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenowej (z ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (z ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną).

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Akeega obejmuje chorych spełniających kryteria włączenia wymienione poniżej.

Ogólne kryteria kwalifikacji:

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

Szczegółowe kryteria kwalifikacji:

- 1) stadium wrażliwości na kastrację;
- 2) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich w badaniach obrazowych (TK/MR);
- 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP;
- 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami;
- 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy są już w trakcie takiego leczenia maksymalnie od 45 dni);
- 6) niestosowanie wcześniejszego leczenia docetakselem (z wyjątkiem chorych, którzy otrzymali ≤ 6 cykli tego leczenia, i w jego trakcie nie wystąpiła progresja choroby);

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)

- 7) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Tym samym zakres wnioskowanej populacji docelowej jest zgodny z zakresem proponowanego wskazaniami rejestracyjnego.

5 Liczebność populacji docelowej

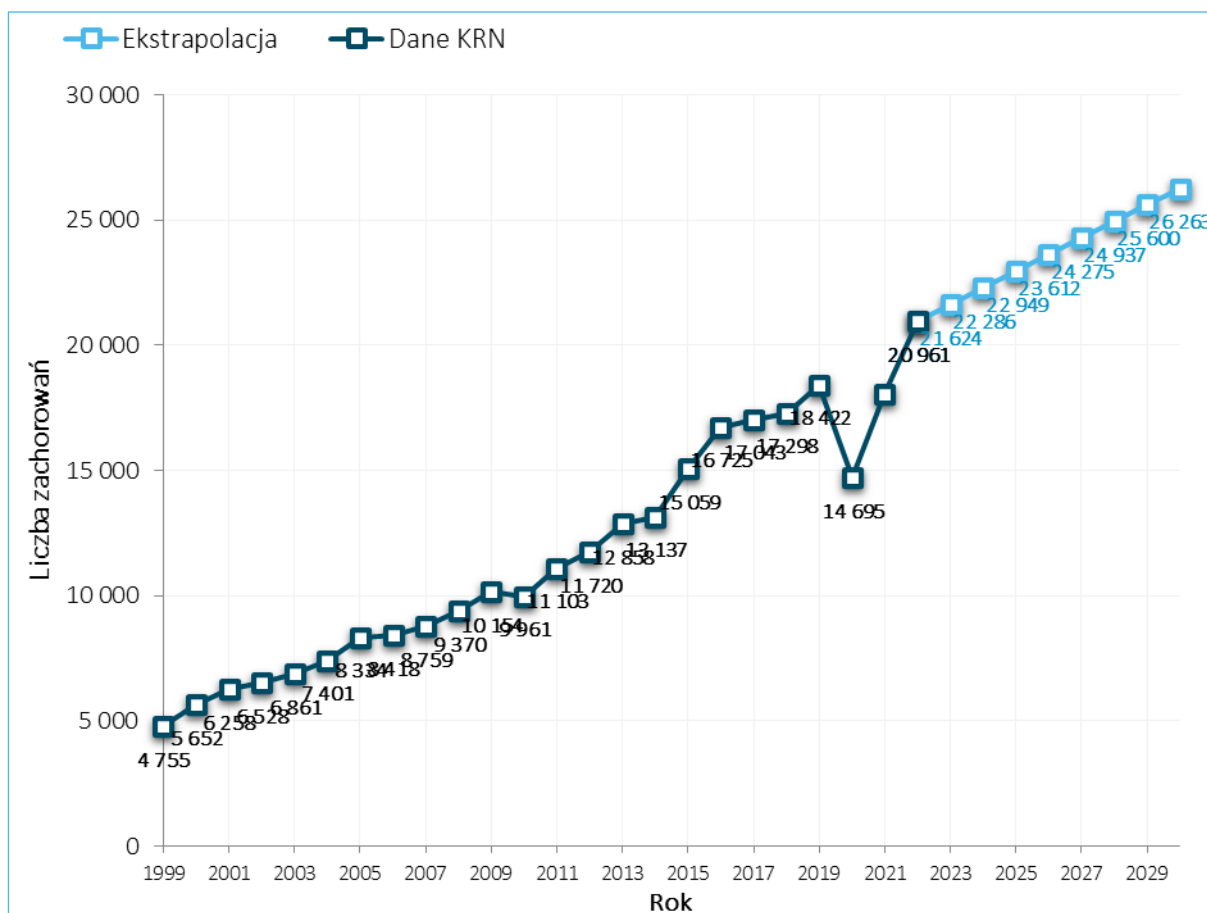
Wyjściowe dane do oszacowania populacji docelowej zaczerpnięto z danych Krajowego Rejestru Nowotworów dla kodu ICD-10 C61 z okresu 1999-2022 (*KRN 2025*), co przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zapadalność na raka gruczołu krokowego w Polsce (*KRN 2025*).

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Liczba chorych	4 755	5 652	6 258	6 528	6 861	7 401	8 334	8 418	8 759	9 370	10 154	9 961
Rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba chorych	11 103	11 720	12 858	13 137	15 059	16 725	17 043	17 298	18 422	14 695	18 055	20 961

Horyzont analizy obejmuje okres od 2027 do 2028 r., w związku z czym przeprowadzono ekstrapolację danych na kolejne lata. W latach 1999-2019 obserwowany był stały wzrost zapadalności na RGK, po czym w 2020 r. widoczny jest znaczny spadek, co związane jest z pandemią SARS-CoV-2. Z tego względu do estymacji wykorzystano dane z lat 1999-2019. Do danych epidemiologicznych dopasowano trend liniowy, co przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 7. Zapadalność na raka gruczołu krokowego w Polsce.



Roczną zapadalność na raka stercza w Polsce określono na **24 275** w 2027 r. i **24 937** w 2028 r.

Rozpoznanie w stadium miejscowo uogólnionym

Pacjenci *de novo* mogą mieć rozpoznanie RGK w stadium miejscowym (LPC, z ang. *Localized Prostate Cancer*), miejscowo zaawansowanym (LAPC, z ang. *Locally Advanced Prostate Cancer*) lub uogólnionym (mPC, z ang. *Metastatic Prostate Cancer*). Rozważana w niniejszej analizie populacja obejmuje pacjentów z uogólnionym rakiem stercza. Jako że na etapie przeprowadzania przeglądu niesystematycznego nie odnaleziono Polskich danych właściwych dla danego kryterium, wykorzystano odnalezione dane literaturowe dla krajów europejskich oraz USA, co przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Podział raka gruczołu krokowego ze względu na stopień zaawansowania.

Źródło	LPC	LAPC	mPC
CDC 2019	76,36%	15,11%	8,52%
Siegel 2020	82,54%	11,99%	5,47%
Cozar 2012	89,79%	6,39%	3,83%
SEER 2025	68,47%	12,73%	9,65%
średnia	79,29%	11,55%	9,15%

Udział raka uogólnionego wśród nowo rozpoznanych RGK określono na 9,2%, co odpowiada **2 222** chorym w 2027 r. oraz **2 283** w 2028 r.

Uogólniony rak prostaty, wrażliwy na kastrację

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnych wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Akeega o pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Rozpoznanie mHSPC może być zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów jak i u pacjentów wcześniej leczonych z powodu nieprzerzutowego raka stercza. W badaniu *Damodaran 2017* przedstawiającym zmiany podejścia w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów z uogólnionym rakiem stercza, opierającym się na badaniach z randomizacją, określono liczbę pacjentów z uogólnionym, opornym rakiem prostaty na 10-20%. Przyjmując wartość średnią wynoszącą 15%, określono udział pacjentów z mHSPC na 85%.

Do określenia odsetka pacjentów progresją choroby do mHSPC wykorzystano dane z publikacji *Lopez-Abad 2024*, którego celem było pozyskanie danych z dokumentacji medycznej wszystkich pacjentów z rozpoznaniem mHSPC leczonych apalutamidem, aby ocenić ich wyniki przeżycia, poziom PSA oraz działania niepożądane terapii. Populacja pacjentów obejmowała 193 chorych, z czego 34,2% miało zdiagnozowany *de novom* HSPC, co przekłada się na 65,8% chorych z mHSPC po progresji choroby. Szczegółowe oszacowanie liczby pacjentów z mHSPC zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Liczba pacjentów z mHSPC.

Rozpoznanie mHSPC	Rok 1	Rok 2
<i>de novo</i>	1 889	1 940
po progresji	3 634	3 733
łącznie	5 523	5 674

Łączna liczba chorych z mHSPC w pierwszych dwóch latach wynosi kolejno **5 523** i **5 674**.

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)

Przerzutowy, wrażliwy na kastrację rak gruczołu krokowego, ECOG 0-2

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego B.56 do leczenia mHSPC z wykorzystaniem niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu w połączeniu z prednizonem/prednizolonem kwalifikowani będą pacjenci w stanie sprawności wg skali ECOG 0-2. W jednoośrodkowym, retrospektywnym badaniu *Tashkandi 2025* dotyczącym nowo zdiagnozowanych pacjentów z mHSPC odsetek pacjentów w odpowiednim stanie sprawności określono na 84,3%. Przekłada się to na **4 657** chorych w Roku 1 oraz **4 784** w Roku 2.

Obecność patogenicznej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2*

Akeega to połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z mutacjami genów HRR. Wnioskowane wskazanie obejmuje chorych z obecną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, analogicznie jak w obecnie refundowanym wskazaniu dla schematu NIR+AAP dotyczącym pacjentów z mCRPC. W związku z nieodnalezieniem Polskich danych dotyczących częstości występowania mutacji HRR i *BRCA1/2*, w analizie wykorzystano odnalezione dane literaturowe, co przedstawiono poniżej.

Tabela 24. Odsetek pacjentów z mutacją w genach *HRR* i *BRCA1/2*.

Źródło	Liczba pacjentów włączonych do badania	BRCA1/2	HRR
<i>de Bono 2019</i>	2 793	10,99%	27,86%
<i>Abida 2017</i>	451	18,10%	27,00%
<i>Shore 2021</i>	674	16,20%	23,74%
<i>Wenzel 2025</i>	196	20,41%	31,12%
<i>Bilen 2025</i>	1 282	11,62%	16,85%
<i>Olmos 2025</i>	556	12,41%	28,60%
Średnia ważona liczbą pacjentów		12,70%	25,13%

Odsetek pacjentów z mutacją BRCA+ określono na 12,7%, co przekłada się na **591** chorych w Roku 1 oraz **607** w Roku 2. Podsumowanie oszacowania prezentuje Tabela 25.

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 25. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.

Parametr	Rok 1	Rok 2
Zapadalność na RGK (KRN 2025)	24 275	24 937
<i>Odsetek pacjentów z rozpoznaniem w stadium miejscowo uogólnionym: 9,2%</i>		
Liczba pacjentów z RGK w stadium miejscowo uogólnionym	2 222	2 283
<i>Odsetek pacjentów z de novo mHSPC: 85,0%</i>		
Liczba pacjentów z de novo mHSPC	1 889	1 940
<i>Odsetek pacjentów z progresją do mHSPC: 65,8%</i>		
Liczba pacjentów z progresją do mHSPC	3 634	3 733
Łączna liczba pacjentów z mHSPC	5 523	5 674
<i>Stan sprawności ECOG 0-2: 84,3%</i>		
Liczba pacjentów z mHSPC, ECOG 0-2	4 657	4 784
<i>Odsetek pacjentów z mutacją genu BRCA1 lub BRCA2: 12,7%</i>		
Liczba pacjentów z mHSPC BRCA+	591	607

Łączną liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii produktem leczniczym Akeega oszacowano na **591** w Roku 1 oraz **607** w Roku 2.

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Akeega nie podlegał ocenie AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Akeega w leczeniu mHSPC przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorite de Sante (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

Nie odnaleziono danych dotyczących zakończonych ocen HTA dot. zasadności finansowania leku Akeega w leczeniu mHSPC. Odnaleziono jedynie informacje o planowanym rozpoczęciu takiej oceny przez NICE (*NICE 2026*). Dodatkowo odnaleziono rekomendację HAS dotyczącą udostępnienia leku Akeega w ramach procedury wcześniejszego dostępu tj. wyjątkowego mechanizmu, który pozwala pacjentom na dostęp do innowacyjnych leków, zanim lek przejdzie standardową, długą ścieżkę refundacyjną (*HAS 2026*).

Data ostatniego wyszukiwania: 11 marca 2026 r.

Tabela 26. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akeega w leczeniu mHSPC.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	2026	Odmowa przyznania wcześniejszego dostępu.	
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	–	–	Planowane jest rozpoczęcie oceny (NICE 2026).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	–	–	–
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG) / <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i> (AWTTC)	–	–	–
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> (NCPE)	–	–	–
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	–	–	–
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	–	–	–

Francuski HAS 22 stycznia 2026 r. wydał decyzję o odmowie przyznania wcześniejszego dostępu (z fr. *accès précoce*) dla leku Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz terapią deprywacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego, wrażliwego na hormony raka gruczołu krokowego, u których stwierdzono mutacje w genach *BRCA* (zarówno germinalne, jak i somatyczne). Choć organ potwierdził, że nowotwór ten jest chorobą ciężką, zagrażającą życiu i powodującą niepełnosprawność, wniosek został odrzucony ze względu na niespełnienie wymaganych prawem kryteriów. Komisja uznała, że pacjenci we Francji mają już dostęp do odpowiednich terapii na tym etapie choroby, niezależnie od tego, czy posiadają mutację *BRCA* (są to m.in. enzalutamid, darolutamid w skojarzeniu z docetakselem, apalutamid czy sam octan abirateronu). Korzystanie z już dostępnych opcji nie stanowi dla pacjentów "utrąty szansy", ponieważ lek Akeega w pierwszej analizie pośredniej badania klinicznego *AMPLITUDE* nie wykazał przewagi nad samym octanem abirateronu w zakresie wydłużenia całkowitego przeżycia (OS). Lek Akeega wykazał znacząco gorszy profil tolerancji w porównaniu do grupy

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)

kontrolnej. Odnotowano wyższy odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 (75,2% w porównaniu do 58,9% w grupie kontrolnej) oraz wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci (4% w porównaniu do 2%). Terapia ta charakteryzuje się m.in. wysoką toksycznością hematologiczną (np. anemią stwierdzoną u 51,6% pacjentów) i częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego. Biorąc pod uwagę brak korzyści w zakresie całkowitego przeżycia oraz wyższą toksyczność, uznano, że lek ten nie przynosi pacjentom z mutacją BRCA istotnej zmiany (innowacji) w procesie leczenia w stosunku do komparatorów. Z tego względu, w ocenie HAS, ponieważ istnieją odpowiednie i skuteczne metody alternatywne, wdrożenie leczenia preparatem Akeega nie jest pilne i może zostać odroczone do czasu ewentualnego uzyskania pełnej refundacji w standardowym trybie (HAS 2026).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMIT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Akeega obejmuje pacjentów dorosłych (wiek ≥ 18 lat) z histologicznym rozpoznaniem raka gruczołowego krokowego z przerzutami w stadium wrażliwości na kastrację (mHSPC), z mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi).

W warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu finansowaniem objęte są niesteroidowe antyandrogeny II generacji: apalutamid, enzalutamid oraz darolutamid w skojarzeniu z docetakselem, jako terapię dodaną do ADT. Leki te udostępniane są chorym na mHSPC bez względu na obecność lub brak obecności specyficznych zmian molekularnych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025). Terapie te stanowią standardowe postępowanie u chorych na mHSPC rekomendowane wytycznymi klinicznymi (APPCC 2025, ASCO 2021, ASCO 2023, AUA 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026, ESMO 2026, NCCN 5.2026, PTOK/PTU 2024). W leczeniu mHSPC finansowany jest również octan abirateronu + prednizon/prednizolon [AAP] + ADT. Również skojarzenie APP + ADT jest zalecane wytycznymi klinicznymi (APPCC 2025, ASCO 2021, ASCO 2023, AUA 2023, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026, ESMO 2026, NCCN 5.2026, PTOK/PTU 2024).

W ramach katalogu chemioterapii finansowaniem objęty jest również docetaksel. Należy jednak wskazać, że skojarzenia docetakselu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem oraz ADT oraz docetakselu z ADT nie stanowią właściwego komparatora dla produktu leczniczego Akeega. Wynika to z oczekiwanej praktyki klinicznej, której też odpowiada specyfika populacji włączonej do badania klinicznego. W badaniu *AMPLITUDE* część chorych otrzymała już wcześniej leczenie docetakselem w ramach standardowej opieki (w podgrupie z mutacją *BRCA1/2* odsetek ten wynosił 15,2% w grupie NIR+AAP

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)

oraz 16,8% w grupie kontrolnej; w populacji ITT odpowiednio: 15,6% vs 16,1%). W tym kontekście, ze względu na sekwencję leczenia oraz profil chorych, schematy trójkowy docetaksel + AAP + ADT (którego skuteczność reprezentuje właśnie podgrupa pacjentów stosujących APP+ADT w *AMPLITUDE*, a którzy wcześniej otrzymali docetaksel) oraz dwulekowy docetaksel + ADT (chorzy wymagający w opinii lekarza zastosowania chemioterapii mogą otrzymać to leczenie przed włączeniem niraparybu) nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji.

Tym samym należy wskazać, że terapie apalutamidem + ADT lub enzalutamidem + ADT lub darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem + ADT lub octanem abirateronu + prednizon/prednizolon [AAP] + ADT stanowią właściwe komparatory dla ocenianej interwencji.

Dodatkowo, celem oceny porównawczej należy uwzględnić możliwość zastosowania w ramionach kontrolnych placebo (PBO) celem zaślepienia ocenianej interwencji.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Z tego względu w zakresie punktów końcowych należy uwzględnić **przeżycie całkowite** (OS, z ang. *Overall Survival*). Ponadto, w wytycznych EMA (EMA 2020) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak **przeżycie bez progresji** (PFS, z ang. *progression-free survival*). W ocenie leczenia u chorych na PC powszechnie stosowane są kryteria PCWG3, zgodnie z którymi ocenie należy poddać **przeżycie wolne od progresji radiologicznej** (rPFS, z ang. *radiographic progression-free survival*), oceniane na podstawie zmian odnotowanych w badaniach obrazowych tkanek miękkich (na podstawie klasyfikacji RECIST) i kości (na podstawie klasyfikacji PCWG) oraz progresję określaną na podstawie wzrostu stężenia PSA (przy czym zgodnie z kryteriami PCWG3 stwierdzenie **progresji PSA** nie jest stanowi samo w sobie kryterium przerwania leczenia) (PCWG3 2016, EMA 2015). Należy także ocenić **czas do progresji objawów choroby** (TSP, z ang. *time to symptom progression*) oraz **czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej** (TTST, z ang. *Time to Subsequent Therapy*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018).

Istotna jest również ocena ogólnej **odpowiedzi na leczenie** (ORR, z ang. *Overall Response Rate*), jak i jej składowych (CR, PR, SD), **czasu trwania odpowiedzi** (DoR, z ang. *Duration of Response*) oraz **kontroli choroby** (DCR, z ang. *Disease Control*). W przypadku raka gruczołu krokowego zaleca się ocenę radiograficzną odpowiedzi na leczenie, w oparciu o kryteria RECIST (EMA 2015).

Dodatkowo można ocenić **przeżycie wolne od drugiej progresji choroby** (PFS2, z ang. *second-progression-free survival* – tj. czas od randomizacji do daty występującej podczas stosowania kolejnej terapii lub do zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze).

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2020, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to **jakość życia związana ze zdrowiem** (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W ocenie jakości życia należy posługiwać się zwalidowanymi narzędziami np. kwestionariuszem oceny jakości życia EORTC QLQ C30 czy kwestionariuszem

ogólnym tj. *EuroQol 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L; jako MCID przyjmuje się zmianę wyniku o 0,08 punktu), *Brief Pain Inventory– Short Form* (BPI-SF) czy *Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events* (PRO-CTCAE) lub narzędziami dedykowanymi dla pacjentów z rakiem gruczołu krokowego *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P; jako MCID przyjmuje się zmianę całkowitego wyniku FACT-P [*FACT-P Total Scale*] o 10 oraz zmianę o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P [*FACT-P Pain Scale*]). Ocenie należy poddać także **czas do pogorszenia objawów** (TTD, z ang. *time to deterioration*).

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie – śmiertelność	Krytyczny	Zaawansowany PC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych
Przeżycie bez radiograficznej progresji choroby (rPFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	- Bezpośredni związek z głównym celem leczenia; - związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji po kolejnych liniach leczenia oznacza znaczące pogorszenie rokowania, nasilenie objawów chorobowych i konieczność wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub postępowania paliatywnego; - związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych.
progresja PSA	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	jeden z elementów progresji choroby i czynników rokowniczych, nie świadczący jednak jednoznacznie o

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	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			konieczności przerwania leczenia i rozpoczęciu kolejnej linii
przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2); czas do progresji objawów choroby (TSP), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• bezpośredni związek z głównym celem leczenia oraz ze śmiertelnością – wystąpienie konieczności kolejnej linii leczenia jest konsekwencją progresji choroby i pogorszenia rokowania; podobnie jak wystąpienie drugiej progresji choroby • związek z jakością życia – wystąpienie kolejnej progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych • pogorszenie objawów choroby wpływa na jakość życia i jest przejawem progresji choroby
Odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi oraz kontrola choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	• Bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – ocena stabilizacji choroby lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Ocenie należy poddać: odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST.
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	• PC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Wystąpienie progresji prowadzi do pogorszenia rokowania, nasilenia objawów chorobowych i konieczności wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego lub paliatywnego. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia. • Należy zastosować kwestionariusze ogólne- EQ-5D-5L (MCID: zmiana wyniku o 0,08 punktu), BPI-SF czy PRO-CTCAE lub dedykowane chorym na PC- FACT-P (MCID: zmiana całkowitego wyniku FACT-P [FACT-P Total Scale] o 10; zmiana o 2 oceny bólu dla kwestionariusza FACT-P [FACT-P Pain Scale]) oraz ocenić czas do pogorszenia objawów (TTD)
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	• Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi), w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 28. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. Population)	- dorośli (wiek ≥ 18 lat) - histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego krokowego z przerzutami w stadium wrażliwości na kastrację (mHSPC) - potwierdzona obecność mutacji <i>BRCA1/2</i> (zarodkowych i/lub somatycznych) - stan sprawności 0-2 według ECOG	- dzieci lub młodzież (wiek < 18 lat) - rak gruczołowego krokowego bez przerzutów lub w stadium oporności na kastrację - obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL - stosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP; - stosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami - stosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów badaniach dla NIR+APP,

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
		którzy są już w trakcie takiego leczenia maksymalnie od 45 dni) • stosowanie wcześniejszego leczenia docetakselem w badaniach dla NIR+APP (z wyjątkiem chorych, którzy otrzymali ≤ 6 cykli tego leczenia, i w jego trakcie nie wystąpiła progresja choroby) • 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
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	• niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (NIR + AAP) + ADT dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo	• dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL Akeega
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	• octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (AAP) + ADT dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • apalutamid w monoterapii (APA) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • darolutamid (DAR) w skojarzeniu z docetakselem + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo • enzalutamid w monoterapii (ENZ) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo	• komparatory inne niż zdefiniowane • dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	• 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; • bezpieczeństwo	• farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	• 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;	• badania wczesnej, I/II fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków

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
	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 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	badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z

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)

perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi).

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych 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)

dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Akeega w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacjami *BRCA1/2* (zarodkowymi i/lub somatycznymi). Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 29. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) w 2023 r. (PTOK/PTU 2024)	Poziomy jakości dowodów naukowych: - I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; - II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; - III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; - IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów. Kategorie rekomendacji: - A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; - B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; - C — wskazania określane indywidualnie.
European Society of Medical Oncology (ESMO) z 2026 r. (ESMO 2026)	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS), narzędzie mogące pomóc onkologom dokonywać najbardziej efektywnego doboru leczenia przeciwnowotworowego w stosunku do potrzeb chorych. Wynik A i B (dla terapii, które skutkują wyleczeniem) oraz 5 i 4 (dla terapii, które nie skutkują wyleczeniem) stanowią stopień oceny świadczący o znaczącej poprawie. Poziom dowodów i stopień rekomendacji zastosowano przy użyciu systemu przedstawionego w: Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2001;33:139e144 (Adapted from: Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Clin Infect Dis. 1994;18:421).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2026 r. (NCCN 5.2026)	Kategoria dowodów: 1- W oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A- W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B- W oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3- W oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.

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)

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), International Society of Urological Pathology (ISUP), International Society of Geriatric Oncology (SIOG) z 2026 r. (EAU/EANM/ ESTRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2026)	Siła każdego zalecenia zależy od równowagi między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami alternatywnych strategii postępowania, jakością danych naukowych (w tym pewnością szacunków) oraz charakterem i zmiennością wartości i preferencji pacjentów.
Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) z 2024 r. (APCC 2025)	• Przed konferencją APCCC 2024 multidyscyplinarny zespół 120 międzynarodowych ekspertów w dziedzinie raka prostaty opracował 183 pytania wielokrotnego wyboru ośmiu zagadnień, korzystając z tego samego zmodyfikowanego procesu Delphi, który był stosowany podczas poprzednich APCCC. Większość panelistów pomagała już w opracowywaniu pytań konsensusu dla wcześniejszych edycji APCCC. Głosowanie konsensusu podczas APCCC jest przeprowadzane przez członków panelu, z których wszyscy są lekarzami ekspertami bezpośrednio zaangażowanymi w podejmowanie decyzji klinicznych (określani dalej jako „paneliści”). • Podczas APCCC 2024 wśród 106 głosujących panelistów znajdowali się onkolodzy kliniczni (52%), urolodzy (27%) oraz onkolodzy kliniczni i radioterapeuci (21%). Łącznie 39% z nich praktykowało w Europie, 36% w Ameryce Północnej, a 25% w innych regionach, w tym w Australii, Azji, Ameryce Południowej, na Bliskim Wschodzie i w Afryce. Czternastu członków panelu niegłosujących stanowili eksperci z zakresu medycyny nuklearnej, radiologii, patologii, statystyki i ekonomiki zdrowia, a także rzecznik pacjentów oraz jeden członek głosujący, który z powodów osobistych nie mógł uczestniczyć w głosowaniu. • Dla wszystkich pytań, o ile nie zaznaczono inaczej, panelistów poproszono o założenie, że wszystkie procedury diagnostyczne i terapie są łatwo dostępne, łącznie z odpowiednią wiedzą w zakresie interpretacji i stosowania, że nie istnieją przeciwwskazania do leczenia oraz że pacjent nie ma możliwości udziału w badaniu klinicznym. O ile nie podano inaczej, pytania konsensusu dotyczyły wyłącznie sprawnych pacjentów z gruczolakorakiem prostaty, u których nie występują choroby współistniejące ograniczające leczenie. Obrazowanie nowej generacji dla raka prostaty zdefiniowano jako pozytonową tomografię emisyjną (PET) / tomografię komputerową (CT), dalej określaną jako PET/CT (chyba że podano inaczej), z wykorzystaniem znaczników PSMA, cholicy lub flucyklowiny i/lub całościowego obrazowania morfologicznego oraz dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego (MRI). Paneliści zostali poinstruowani, aby głosować „wstrzymuję się”, jeśli uznali, że brakuje im odpowiedniej wiedzy na temat konkretnego pytania, mają istotny konflikt interesów lub z innego powodu nie powinni głosować. Przy obliczaniu procentowych wyników liczba wstrzymujących się nie była wliczana do mianownika. • Poziomy konsensusu zdefiniowano <i>a priori</i> w następujący sposób: $\geq 75\%$ zgodności co do opcji odpowiedzi oznaczało konsensus, natomiast $\geq 90\%$ zgodności oznaczało silny konsensus, zgodnie ze stosowanymi wcześniej kryteriami APCCC. • W publikacji przedstawiono wyniki głosowania dla 183 pytań konsensusu. Materiały uzupełniające zawierają szczegółowe wyniki głosowania dla każdego pytania. W przypadku niektórych pytań zdecydowano z góry o możliwości łączenia opcji odpowiedzi o

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)

Organizacja, rok (źródło)	Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
	podobnym charakterze (np. opcje dotyczące radioterapii oraz radioterapii w połączeniu z terapią systemową mogły zostać połączone w jedną kategorię: „intencja radioterapii”).
<i>American Urology Association (AUA) z 2023 r. (AUA 2023)</i>	System oceny siły rekomendacji AUA łączy typ rekomendacji z siłą dowodów, poziomem pewności, wielkością korzyści lub ryzyka/obciążeń oraz osądem panelu dotyczącym równowagi między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami.
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2023 r. (ASCO 2023) [punktowa aktualizacja wytycznych z 2021 r.]</i>	Rekomendacje wytycznych ASCO są opracowywane przy użyciu metodologii GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>). • Siła rekomendacji
<i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2021 r. (ASCO 2021)</i>	• Rekomendacje wytycznych tworzą continuum: silnie przeciw — warunkowo przeciw — warunkowo za — silnie za. Siła rekomendacji dzieli się na dwie kategorie: silne i warunkowe. • Silna oznacza, że w przypadku rekomendacji za interwencją — pożądane efekty interwencji przewyższają jej efekty niepożądane, a w przypadku rekomendacji przeciw interwencji — efekty niepożądane przewyższają efekty pożądane. Wszyscy lub prawie wszyscy dobrze poinformowani pacjenci dokonają zalecanego wyboru (za lub przeciw interwencji). • Warunkowa/Słaba oznacza, że w przypadku rekomendacji za interwencją — pożądane efekty prawdopodobnie przewyższają niepożądane, ale istnieje znacząca niepewność, a w przypadku rekomendacji przeciw interwencji — efekty niepożądane prawdopodobnie przewyższają pożądane, ale istnieje znacząca niepewność. Większość dobrze poinformowanych pacjentów wybrałaby zalecaną opcję, ale znaczna część mogłaby wybrać inaczej.

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)

10.2 Opis komparatorów

10.2.1 Opis komparatora – apalutamid

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Erleada z dnia 12.02.2026 r. (*ChPL Erleada 2026*).

Tabela 30. Opis komparatora - apalutamid.

Opis komparatora- apalutamid	
Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1342/001 EU/1/18/1342/002 EU/1/18/1342/003
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2019 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 12.02.2026 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	terapia hormonalna
Kod ATC	L02BB05
Dostępne preparaty	Erleada 60 mg tabletki powlekane Erleada 240 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania

Akeega
(niraparab + 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 komparatora- apalutamid

Apalutamid jest podawanym doustnie, selektywnym inhibitorem receptora androgenowego (AR), który wiąże się bezpośrednio z domeną wiążącą ligand AR. Apalutamid zapobiega translokacji kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego, hamuje wiązanie z DNA, hamuje transkrypcję zależną od AR i nie wykazuje aktywności agonistycznej wobec receptora androgenowego. Leczenie apalutamidem zmniejsza proliferację komórek nowotworowych i nasila apoptozę, prowadząc do silnej aktywności przeciwnowotworowej. Główny metabolit, N-demetyloapalutamid, wykazywał w warunkach in vitro jedną trzecią aktywności apalutamidu.

Zmniejszenie stężenia antygenu specyficznego dla gruczołu krokowego (PSA)

Apalutamid w dawce 240 mg na dobę w skojarzeniu z ADT, u pacjentów z mHSPC (w badaniu TITAN), zmniejszył stężenie PSA do nieoznaczalnego poziomu (<0,2 ng/ml) w dowolnym momencie u 68% pacjentów w porównaniu z 32% pacjentów przyjmujących samą ADT. Mediana czasu do osiągnięcia nieoznaczalnego stężenia PSA u pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z ADT wynosiła 1,9 miesiąca. Apalutamid w skojarzeniu z ADT spowodował zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w dowolnym momencie w stosunku do wartości wyjściowej u 90% pacjentów w porównaniu z 55% pacjentów przyjmujących samą ADT. Apalutamid w dawce 240 mg na dobę w skojarzeniu z ADT u pacjentów z nmCRPC (w badaniu SPARTAN) zmniejszył stężenie PSA do nieoznaczalnego poziomu (<0,2 ng/ml) w dowolnym momencie u 38% pacjentów w porównaniu z żadnymi pacjentami (0%) przyjmującymi samą ADT. Mediana czasu do osiągnięcia nieoznaczalnego stężenia PSA u pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z ADT wynosiła 2,8 miesiąca. Apalutamid w skojarzeniu z ADT spowodował zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w dowolnym momencie w stosunku do wartości wyjściowej u 90% pacjentów w porównaniu z 2,2% pacjentów przyjmujących samą ADT.

Elektrofizjologia serca

Wpływ apalutamidu w dawce 240 mg raz na dobę na odstęp QTc oceniano w otwartym, niekontrolowanym, wielośrodowym, jednoramiennym badaniu poświęconym QT u 45 pacjentów z CRPC. W stanie stacjonarnym maksymalna średnia zmiana QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 12,4 ms (2-stronny 90% górny przedział ufności: 16,0 ms). Analiza ekspozycja QT sugeruje, zależne od stężenia, zwiększenie QTcF dla apalutamidu i jego czynnego metabolitu.

Właściwości farmakokinetyczne

Po wielokrotnym podawaniu w schemacie raz na dobę, ekspozycja apalutamidu (C_{max} i powierzchnia pod krzywą stężenia [AUC]) wzrastała proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 30 do 480 mg. Po podawaniu 240 mg raz na dobę, stan stacjonarny apalutamidu uzyskano po 4 tygodniach, a średni wskaźnik kumulacji był około 5-krotnie większy w stosunku do pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym średnie (CV%) wartości C_{max} i AUC dla apalutamidu wynosiły, odpowiednio, 6 $\mu\text{g/ml}$ (28%) i 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (32%). Dobowe fluktuacje stężenia apalutamidu w osoczu były małe, a średni stosunek wartości szczytowej do minimalnej wynosił 1,63. Zaobserwowano zwiększenie klirensu pozornego (CL/F) przy wielokrotnym podawaniu, prawdopodobnie z powodu indukcji własnego metabolizmu apalutamidu. W stanie stacjonarnym średnie (CV%) wartości C_{max} i AUC dla głównego czynnego metabolitu, N-demetyloapalutamidu, wynosiły, odpowiednio, 5,9 $\mu\text{g/ml}$ (18%) i 124 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (19%). N-demetyloapalutamid charakteryzuje się płaskim profilem czasowym stężenia w stanie stacjonarnym ze średnim stosunkiem wartości szczytowej do minimalnej wynoszącym 1,27. Średni (CV%) stosunek AUC metabolitu/maciezystego leku dla N-demetyloapalutamidu po podaniu wielokrotnych dawek wynosił około 1,3 (21%). Na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej, względnej siły działania i właściwości farmakokinetycznych, N-demetyloapalutamid prawdopodobnie przyczynia się do klinicznej aktywności apalutamidu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) wynosiła 2 godziny (zakres: od 1 do 5 godzin). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 100%, co wskazuje, że apalutamid jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Podawanie apalutamidu zdrowym ochotnikom na czczo i z posiłkiem wysokotłuszczowym nie spowodowało klinicznie istotnych zmian C_{max} i AUC. Mediana czasu do osiągnięcia t_{max} była opóźniona o około 2 godziny po posiłku (patrz punkt 4.2 ChPL). Apalutamid nie ulega dysocjacji jonowej w odpowiednich warunkach fizjologicznego pH, dlatego też

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 komparatora- apalutamid

nie oczekuje się, że środki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (np. inhibitor pompy protonowej, antagonist receptoru H₂, środki zobojętniający) będą miały wpływ na rozpuszczalność i biodostępność apalutamidu. W warunkach in vitro apalutamid i jego N-demetylowy metabolit są substratami dla P-gp. Ponieważ apalutamid jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym, P-gp nie ogranicza wchłaniania apalutamidu i dlatego nie oczekuje się, że hamowanie lub indukcja P-gp wpłynie na biodostępność apalutamidu.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym apalutamidu wynosi około 276 l. Objętość dystrybucji apalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na intensywną dystrybucję pozanaczyniową. Apalutamid i N-demetyloapalutamid wiążą się, odpowiednio, w 96% i 95% z białkami osocza i wiążą się głównie z albuminą surowicy bez zależności od stężenia.

Metabolizm

Po pojedynczym doustnym podaniu 240 mg apalutamidu znakowanego ¹⁴C, apalutamid, czynny metabolit, N-demetyloapalutamid, i nieaktywny metabolit, kwas karboksylowy, stanowiły większość radioaktywności ¹⁴C w osoczu, co stanowi, odpowiednio, 45%, 44% i 3% całkowitej AUC ¹⁴C. Metabolizm jest główną drogą eliminacji apalutamidu. Jest metabolizowany głównie przez CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem N-demetyloapalutamidu. Apalutamid i N-demetyloapalutamid są dalej metabolizowane do nieaktywnego metabolitu, kwasu karboksylowego, przez karboksylesterazę. Udział CYP2C8 i CYP3A4 w metabolizmie apalutamidu szacuje się na 58% i 13% po podaniu pojedynczej dawki, ale oczekuje się, że poziom wpływu ulegnie zmianie w stanie stacjonarnym z powodu indukcji CYP3A4 przez apalutamid po powtórnej dawce.

Eliminacja

Apalutamid, głównie w postaci metabolitów, wydalany jest przede wszystkim z moczem. Po pojedynczym podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie apalutamidu 89% radioaktywności wykryto po 70 dniach od podania dawki: 65% wykryto w moczu (1,2% dawki jako niezmienny apalutamid i 2,7% jako N-demetyloapalutamid) i 24% wykryto w kale (1,5% dawki jako niezmienny apalutamid i 2% jako N-demetyloapalutamid). Pozorny klirens (CL/F) apalutamidu wynosi 1,3 l/h po pojedynczym podaniu doustnym i wzrasta do 2,0 l/h w stanie stacjonarnym po dawkowaniu raz na dobę. Średni okres półtrwania apalutamidu u pacjentów wynosi około 3 dni w stanie stacjonarnym. Badania in vitro wskazują, że apalutamid i jego N-demetylowy metabolit nie są substratami dla BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ zaburzeń czynności nerek, zaburzeń czynności wątroby, wieku, rasy i innych czynników zewnętrznych na farmakokinetykę apalutamidu zestawiono poniżej.

Zaburzenia czynności nerek Nie przeprowadzono dedykowanego badania apalutamidu dotyczącego zaburzeń czynności nerek. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych z badań klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC) oraz u zdrowych osób, nie stwierdzono istotnej różnicy w ekspozycji ogólnoustrojowej na apalutamid u osób z uprzednio istniejącymi łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] od 30 do 89 ml/min /1,73 m² p.c., N = 585) w porównaniu z osobami z wyjściową prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² p.c., N = 372). Nie ustalono potencjalnego wpływu ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek (eGFR < 29 ml/min/1,73 m² p.c.) z powodu niewystarczających danych.

Zaburzenia czynności wątroby Dedykowane badanie zaburzeń czynności wątroby porównało układową ekspozycję apalutamidu i N-demetyloapalutamidu u osób z wyjściowymi łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8, klasa A wg skali Child-Pugh, średni wynik = 5,3) lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8 klasa B wg skali Child-Pugh, średni wynik = 7,6) z grupą kontrolną zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby (N = 8). Po podaniu pojedynczej doustnej

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 komparatora- apalutamid

Wskazanie

dawki 240 mg apalutamidu stosunek średniej geometrycznej (GMR) AUC i Cmax dla apalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił, odpowiednio, 95% i 102%, a wartości GMR dla AUC i Cmax apalutamidu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wyniosły, odpowiednio, 113% i 104%, w porównaniu do zdrowych osób z grupy kontrolnej. Dane kliniczne i farmakokinetyczne apalutamidu nie są dostępne dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Pochodzenie etniczne i rasa W oparciu o analizę populacyjną farmakokinetyki, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce apalutamidu pomiędzy osobami pochodzenia etnicznego lub rasy: białej (kaukaskiej, hiszpańskiej lub latynoskiej; n = 761), czarnej (pochodzenia afrykańskiego lub afroamerykańskiego); n = 71), azjatyckiej (nie japońskiej; N = 58) i japońskiej (N = 58).

Wiek Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że wiek (w zakresie: od 18 do 94 lat) nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę apalutamidu.

Produkt leczniczy Erleada jest wskazany:

- u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*, nmCRPC), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (patrz punkt 5.1 ChPL).
- u dorosłych mężczyzn w leczeniu raka gruczołu krokowego z przerzutami, wrażliwego na hormony (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie

Zalecana dawka to 240 mg (cztery tabletki po 60 mg) doustnie w jednorazowej dawce dobowej.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH_a).

W razie pominięcia przyjęcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to możliwe tego samego dnia i powrócić do zwykłego schematu następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać czasowo stosowanie produktu, lecz nie odstawiać trwale terapii aż do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 1 . lub wyjściowego stopnia, następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, w zmniejszonej dawce (180 mg lub 120 mg). Najczęstsze działania niepożądane-patrz punkt 4.8 ChPL.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż nie badano apalutamidu w tej populacji (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeśli rozpoczęto leczenie, należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8 i zmniejszyć dawkę, zgodnie z punktem 4.2 ChPL Dawkowanie i sposób podawania.

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 komparatora- apalutamid

Zaburzenia czynności wątroby Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowo lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A lub B wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdyż dane w tej populacji nie są dostępne, a apalutamid jest wydalany głównie przez wątrobę (patrz punkt 5.2 ChPL).

Dzieci i młodzież Brak odpowiedniego zastosowania apalutamidu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połknąć w całości aby zapewnić przyjęcie pełnej zamierzonej dawki. Tabletek nie należy kruszyć ani dzielić. Tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Przyjmowanie produktu Erleada z niegazowanym napojem lub miękkim pokarmem

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połknąć tabletek w całości, produkt Erleada można rozproszyć w wodzie niegazowanej, a następnie wymieszać z jednym z następujących napojów niegazowanych lub miękkich pokarmów- sokiem pomarańczowym, zieloną herbatą, musem jabłkowym, jogurtem pitnym lub dodatkową porcją wody w następujący sposób:

1. Umieścić całą zaleconą dawkę produktu Erleada w kubku. Nie należy kruszyć ani dzielić tabletek.
2. Dodać około 20 ml (4 łyżeczki) wody niegazowanej, aby upewnić się, że tabletki znajdują się całkowicie w wodzie.
3. Odczekać 2 minuty, aż tabletki rozpadną się, a następnie wymieszać mieszaninę.
4. Dodać 30 ml (6 łyżeczek lub 2 łyżki stołowe) jednego z następujących niegazowanych napojów lub miękkich pokarmów: sok pomarańczowy, zielona herbata, mus jabłkowy, jogurt pitny lub dodatkowa porcja wody i wymieszać mieszaninę.
5. Natychmiast połknąć mieszaninę.
6. Przepłukać kubek taką ilością wody, aby mieć pewność, że cała dawka została przyjęta i natychmiast wypić.
7. Nie należy zachowywać mieszaniny produktu leczniczego z pokarmem do późniejszego użycia.

Podawanie przez sondę nosowo-żołądkową Produkt Erleada może być również podawany przez sondę do karmienia nosowo-żołądkowego (sonda NG) o średnicy 8 French lub większej w następujący sposób:

1. Umieścić całą przepisaną dawkę produktu Erleada w cylindrze strzykawki (użyć strzykawki o pojemności co najmniej 50 ml) i wciągnąć do strzykawki 20 ml niegazowanej wody.
2. Odczekać 10 minut, a następnie energicznie wstrząsnąć w celu całkowitego rozproszenia zawartości.
3. Podać natychmiast przez sondę żywieniową NG.
4. Ponownie napełnić strzykawkę wodą niegazowaną i podać. Powtarzać czynność do momentu, gdy w strzykawce lub w sondzie żywieniowej nie będzie żadnej pozostałości po tabletkach.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6 ChPL).

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 komparatora- apalutamid

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Napady drgawkowe

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Erleada u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub innymi czynnikami predysponującymi, w tym między innymi: pierwotnym uszkodzeniem mózgu, niedawno (w ciągu roku) przeżytym udarem, pierwotnymi nowotworami mózgu lub przerzutami do mózgu. W razie wystąpienia drgawek u pacjenta podczas leczenia produktem leczniczym Erleada należy trwale odstawić leczenie. Ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może zwiększać się u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. W dwóch randomizowanych badaniach (SPARTAN i TITAN), drgawki wystąpiły u 0,6% pacjentów otrzymujących apalutamid i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo. Z badań tych wykluczono pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub z czynnikami predysponującymi do drgawek. Brak danych klinicznych dotyczących wznowienia podawania produktu leczniczego Erleada u pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe.

Upadki i złamania

U pacjentów otrzymujących apalutamid występowały upadki i złamania (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić u pacjentów ryzyko złamań i upadków, a także kontynuować obserwację i postępować zgodnie z ustalonymi wytycznymi leczenia i rozważyć zastosowanie środków wzmacniających kości.

Choroba niedokrwienna serca i niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu

Choroba niedokrwienna serca i niedokrwienne zaburzenia naczyniowe mózgu, w tym zdarzenia prowadzące do śmierci, wystąpiły u pacjentów leczonych apalutamidem (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość pacjentów miała czynniki ryzyka sercowego/choroby niedokrwiennej naczyń mózgowych. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby niedokrwiennej serca i niedokrwienych zaburzeń naczyniowych mózgu. Postępowanie z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie, cukrzyca lub dyslipidemia, powinno być optymalizowane zgodnie ze standardem opieki.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Apalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5 ChPL). Wprowadzając leczenie apalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Na ogół należy unikać stosowania apalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub transporterów (patrz punkt 4.5 ChPL), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania apalutamidu z warfaryną i lekami przeciwzakrzepowymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Erleada jest stosowany jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi metabolizowanymi przy udziale CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5 ChPL).

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową w ostatnich 6 miesiącach, w tym: z ciężką lub niestabilną dusznicą, zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca, tętnicznymi lub żylnymi zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi (np. zatorowością płucną, incydentem móżdgowo-naczyniowym, w tym przemijającym napadem niedokrwinnym) lub istotnymi klinicznie arytmiami komorowymi. Dlatego nie ustalono bezpieczeństwa stosowania apalutamidu u tych pacjentów. Przepisując produkt leczniczy Erleada, należy obserwować pacjentów z istotną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową pod kątem czynników ryzyka, takich jak: hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia lub innych chorób sercowometabolicznych (patrz punkt 4.8 ChPL). Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Erleada należy, w razie potrzeby, leczyć te stany zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi leczenia.

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 komparatora- apalutamid

Leczenie deprywacją androgenową może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5 ChPL), przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Erleada należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes*.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)

W związku z leczeniem produktem Erleada odnotowano doniesienia po wprowadzeniu produktu do obrotu, o występowaniu ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym reakcji na lek z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) oraz zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznej nekrolizy naskórka (ang. *Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*, SJS/TEN), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych, sugerujących DRESS lub SJS/TEN. W przypadku zaobserwowania takich objawów, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy Erleada, a pacjenci powinni niezwłocznie zwrócić się do lekarza. Nie wolno wznawiać stosowania produktu Erleada u pacjentów, u których wystąpił DRESS lub SJS/TEN podczas stosowania produktu Erleada w jakimkolwiek czasie i należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*, ILD)

Upacjentów leczonych apalutamidem obserwowano przypadki ILD, w tym przypadki zakończone zgonem. W przypadku ostrego wystąpienia i (lub) niewyjaśnionego pogorszenia objawów płucnych, leczenie apalutamidem należy przerwać do czasu przeprowadzenia dalszych badań tych objawów. W przypadku rozpoznania ILD należy przerwać stosowanie apalutamidu i rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8 ChPL).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 240 mg (4 tabletki), to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne
do zastosowania wnio-
skowanej interwencji

Leczenie apalutamidem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

10.2.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Erleada jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu mHSPC. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.7.2 oraz załącznikach 10.3 i 10.4.

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)

10.2.2 Opis komparatora – darolutamid

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Nubeqa z dnia 19.08.2025 r. (*ChPL Nubeqa 2025*).

Tabela 31. Opis komparatora - darolutamid.

Opis komparatora- darolutamid	
Zagadnienia rejestracyj-	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Bayer AG 51368 Leverkusen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/20/1432/001
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 Marzec 2020
	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2024
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 19.08.2025 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki stosowane w terapii hormonalnej, antyandrogeny
Kod ATC	L02BB06
Dostępne preparaty	NUBEQA 300 mg tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	Mechanizm działania Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy. Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność in vitro jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe.

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 komparatora- darolutamid

Działanie farmakodynamiczne

Nie stwierdzono żadnego wydłużenia średniego odstępu QTcF (tj. większego niż 10 ms) po doustnym podawaniu 600 mg darolutamidu dwa razy na dobę w porównaniu z placebo.

Właściwości farmakokinetyczne**Wprowadzenie ogólne**

Darolutamid składa się z dwóch diastereoizomerów [(S,R)-darolutamid i (S,S)-darolutamid], które przekształcają się w siebie nawzajem za pośrednictwem krążącego w krwioobiegu metabolitu o nazwie keto-darolutamid. W warunkach in vitro wszystkie trzy substancje wykazują zbliżoną aktywność farmakologiczną. Darolutamid jest słabo rozpuszczalny w rozpuszczalnikach wodnych w szerokim zakresie pH i jest zasadniczo bardziej rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym 600 mg (2 tabletki po 300 mg) dwa razy na dobę, maksymalne stężenie w osoczu darolutamidu w stanie stacjonarnym wynosiło 4,79 mg/l (współczynnik zmienności: 30,9%) u pacjentów z nmCRPC w badaniu ARAMIS oraz 3,84 mg/L (współczynnik zmienności: 35,6%) u pacjentów z mHSPC w badaniu ARASENS. Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosiła 3 do 4 godzin. W oparciu o dane dotyczące AUC₀₋₁₂ w stanie stacjonarnym, stosunek dwóch diastereoizomerów, (S,R)-darolutamidu do (S,S)-darolutamidu, zmienia się z 1:1 w tabletkach do około 1:9 w osoczu. Po podaniu doustnym z jedzeniem, stan stacjonarny jest osiągany po 2-5 dniach wielokrotnego dawkowania dwa razy na dobę. Bezwzględna biodostępność, w porównaniu do wstrzyknięcia dożylnego, wynosi około 30% po podaniu doustnym tabletki NUBEQA zawierającej 300 mg darolutamidu na czczo. Biodostępność darolutamidu zwiększała się 2,0- do 2,5-krotnie w przypadku podawania z jedzeniem. Podobne zwiększenie ekspozycji obserwowano dla głównego metabolitu, tj. keto-darolutamidu.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji darolutamidu po podaniu dożylnym wynosi 119 l, wskazując na obszerną dystrybucję w organizmie zarówno do wewnątrznaczyniowych, jak i pozanaczyniowych przestrzeni płynowych. Darolutamid wiąże się w umiarkowanym stopniu (92%) z białkami osocza ludzkiego bez żadnej różnicy między dwoma diastereoizomerami. Główny metabolit darolutamidu, keto-darolutamid, wiąże się w dużym stopniu (99,8%) z białkami osocza. Nie badano przenikania darolutamidu przez barierę krew-mózg w warunkach klinicznych. Ekspozycja mózgu na darolutamid w oparciu o AUC₀₋₂₄ jest jednak bardzo mała i wynosi 4,5% ekspozycji osoczowej po podaniu pojedynczej dawki szczytu i 1,9-3,9% po podaniu dawek wielokrotnych myszom. Wskazuje to na niewielkie przenikanie darolutamidu przez nienaruszoną barierę krew-mózg u szczurów i myszy oraz niewielkie prawdopodobieństwo, że darolutamid przenika przez nienaruszoną barierę krew-mózg u ludzi w klinicznie istotnym stopniu.

Metabolizm

Diastereoizomery, (S,R)-darolutamid i (S,S)-darolutamid, mogą przekształcać się w siebie nawzajem za pośrednictwem metabolitu keto-darolutamidu z preferencją dla (S,S)-darolutamidu. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 300 mg 14 C-darolutamidu w postaci roztworu doustnego jedynym głównym metabolitem jest keto-darolutamid z około 2-krotnie większą całkowitą ekspozycją w osoczu w porównaniu do darolutamidu. Darolutamid i keto-darolutamid odpowiadały wspólnie za 87,4% radioaktywności 14 C w osoczu, wskazując na to, że wszystkie pozostałe metabolity mają niewielkie znaczenie. Darolutamid jest metabolizowany w dużej mierze na drodze metabolizmu tlenowego głównie za pośrednictwem CYP3A4, jak również na drodze bezpośredniej glukuronidacji odbywającej się preferencyjnie za pośrednictwem UGT1A9 i UGT1A1. Ponadto wykazano, że głównie izoformy AKR1C katalizowały redukcję keto-darolutamidu do diastereoizomerów substancji.

Eliminacja

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 komparatora- darolutamid

Efektywny okres półtrwania darolutamidu i keto-darolutamidu w osoczu pacjentów wynosi około 18 do 20 godzin. Z dwóch diastereoizomerów darolutamidu, (S,R)-darolutamid ma krótszy efektywny okres półtrwania wynoszący 9 godzin w porównaniu z (S,S)-darolutamidem, którego efektywny okres półtrwania wynosi 22 godziny. Klirens darolutamidu po podaniu dożylnym wynosił 116 ml/min (CV: 39,7%). Łącznie 63,4% materiału związanego z substancją jest wydalone z moczem (około 7% w niezmienionej postaci), a 32,4% wydalone jest z kałem. Ponad 95% dawki wykryto po 7 dniach od podania.

Liniowość lub nieliniowość

W zakresie dawek od 100 do 700 mg (po pojedynczej dawce i w stanie stacjonarnym) ekspozycja na dwa diastereoizomery i na główny metabolit, tj. keto-darolutamid, zwiększała się liniowo w sposób prawie całkowicie zależny od dawki. W związku z nasycalnym charakterem absorpcji nie obserwowano żadnego dalszego zwiększenia ekspozycji na darolutamid podczas stosowania dawki 900 mg dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku Nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce darolutamidu (65-95 lat).

Zaburzenia czynności nerek W klinicznym badaniu farmakokinetyki wartości AUC i Cmax darolutamidu były 2,5- i 1,6-krotnie większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] 15 do 29 ml/min/1,73 m²) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje na 1,1-, 1,3- i około 1,5-krotnie większą ekspozycję (AUC) na darolutamid u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15 do 89 ml/min/1,73 m²) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano farmakokinetyki darolutamidu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (eGFR <15 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby W klinicznym badaniu farmakokinetyki wartości Cmax i AUC darolutamidu były 1,5- i 1,9-krotnie większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) w porównaniu do zdrowych ochotników. Nie ma żadnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C).

Różnice etniczne Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce darolutamidu w zależności od pochodzenia etnicznego (rasa biała, Japończycy inni niż Japończycy, Azjaci, rasa czarna lub rasa afro-amerykańska). Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała geometryczne średnie zwiększenie ekspozycji (AUC) do 1,56 razy (90% CI: 1,43 do 1,70) u pacjentów japońskich w porównaniu do pacjentów ze wszystkich innych regionów w obu badaniach ARAMIS i ARASENS.

Produkt leczniczy NUBEQA jest wskazany w leczeniu dorosłych mężczyzn

Wskazanie

- z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*, nmCRPC) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów (patrz punkt 5.1 ChPL);
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormonesensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z deprywacją androgenową (patrz punkt 5.1 ChPL);
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormonesensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z docetakselem i deprywacją androgenową (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania**Dawkowanie**

Zalecana dawka to 600 mg darolutamidu (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg (patrz punkt 5.2 ChPL). Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania

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 komparatora- darolutamid

toksyczności. U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację agonistami lub antagonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) (analogami GnRH).

Wrażliwy na hormony rak gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) – leczenie darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem

U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem należy rozpocząć w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1 ChPL). Pierwszy z 6 cykli docetakselu należy podać w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Należy przestrzegać zaleceń zawartych w drukach informacyjnych docetakselu. Leczenie darolutamidem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli cykl docetakselu jest opóźniony, został przerwany lub zaprzestano jego podawania.

Pominięta dawka

W razie pominięcia przyjęcia dawki należy ją przyjąć tak szybko, jak będzie to możliwe przed następną planową dawką. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Modyfikacja dawki

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 lub niemożliwe do tolerowania działanie niepożądane związane z darolutamidem (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL), należy przerwać stosowanie produktu lub zmniejszyć dawkę do 300 mg dwa razy na dobę do czasu ustąpienia objawów. Leczenie można następnie wznowić, stosując dawkę 600 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się zmniejszania dawki poniżej 300 mg dwa razy na dobę, ponieważ nie określono skuteczności.

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), nie otrzymujących hemodializy, zalecana dawka początkowa to 300 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych darolutamidu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Nie badano darolutamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) zalecana dawka początkowa to 300 mg dwa razy na dobę (patrz punkty 4.4 i 5.2. ChPL).

Dzieci i młodzież

Stosowanie darolutamidu nie dotyczy dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy NUBEQA stosuje się doustnie. Tabletki należy połykać w całości z jedzeniem (patrz punkt 5.2 ChPL).

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 komparatora- darolutamid	
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. - Kobiety w ciąży lub, które mogą zajść w ciążę (patrz punkt 4.6 ChPL). Zaburzenia czynności nerek Dostępne dane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są ograniczone. Ponieważ ekspozycja może być zwiększona, należy dokładnie monitorować tych pacjentów w kierunku działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Zaburzenia czynności wątroby Dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, a stosowania darolutamidu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ ekspozycja może być zwiększona, należy dokładnie monitorować tych pacjentów w kierunku działań niepożądanych (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Istniejące choroby układu krążenia Z badań klinicznych wyłączono pacjentów z istotną klinicznie chorobą układu krążenia w ostatnich 6 miesiącach, w tym z udarem, zawałem mięśnia sercowego, ciężką/niestabilną chorobą wieńcową, pomostowaniem tętnic wieńcowych/obwodowych oraz objawową zastoinową niewydolnością serca. Dlatego nie określono bezpieczeństwa stosowania darolutamidu u tych pacjentów. Jeśli lekarz przepisze produkt leczniczy NUBEQA, pacjenci z klinicznie istotną chorobą sercowonaczyniową powinni być leczeni na te schorzenia zgodnie z ustalonymi wytycznymi. Hepatotoksyczność W przypadku nieprawidłowości w badaniu czynności wątroby sugerujących idiosynkratyczne polekowe uszkodzenie wątroby, należy trwale przerwać leczenie darolutamidem (patrz punkt 4.8 ChPL). Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi Stosowanie silnych induktorów CYP3A4 i P-gp w czasie leczenia darolutamidem może powodować zmniejszenie stężenia darolutamidu w osoczu i nie jest zalecane, chyba że nie ma innego sposobu leczenia. Należy rozważyć wybór innego produktu leczniczego o mniejszym działaniu indukującym CYP3A4 lub P-gp do jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.5 ChPL). Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych substratów BCRP, OATP1B1 i OATP1B3, ponieważ jednoczesne podawanie z darolutamidem może zwiększać stężenie tych substratów w osoczu. Należy unikać jednoczesnego podawania z rozuwastatyną, chyba że nie ma innego sposobu leczenia (patrz punkt 4.5 ChPL). Deprywacja androgenowa może wydłużać odstęp QT U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5 ChPL), przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego NUBEQA należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu <i>Torsade de pointes</i>. Informacje dotyczące substancji pomocniczych Produkt leczniczy NUBEQA zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

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 komparatora- darolutamid

Kompetencje niezbędne
do zastosowania wnio-
skowanej interwencji

Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

10.2.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Nubeqa jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu mHSPC. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.7.2 oraz załącznikach 10.3 i 10.4.

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)

10.2.3 Opis komparatora – enzalutamid

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Xtandi z dnia 31.07.2025 r. (*ChPL Xtandi 2025*).

Tabela 32. Opis komparatora - enzalutamid.

Opis komparatora- enzalutamid		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/846/001 EU/1/13/846/002 EU/1/13/846/003
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwiec 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 luty 2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 31.07.2025 r..
	Grupa farmakoterapeutyczna	antagoniści hormonów i ich pochodne, antyandrogeny
	Kod ATC	L02BB04
	Dostępne preparaty	Xtandi- 40 mg kapsułki miękkie Xtandi- 40 mg tabletki powlekane Xtandi- 80 mg tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny i odpowiada na hamowanie przekazywania sygnałów przez receptory androgenowe. Pomimo małego lub nawet niewykrywalnego stężenia androgenów w osoczu, przekazywanie sygnałów przez receptory androgenowe powoduje dalszy postęp choroby. Pobudzanie wzrostu

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 komparatora- enzalutamid

komórek nowotworowych poprzez receptor androgenowy wymaga jego umiejscowienia w jądrze komórkowym i związania z DNA. Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje on kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, a tym samym blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu klinicznym 3. fazy (AFFRIM) w grupie pacjentów, u których leczenie docetakselem było nieskuteczne, u 54% pacjentów leczonych enzalutamidem, w odniesieniu do wartości początkowych, odnotowano zmniejszenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *Prostate-Specific Antigen*, PSA) przynajmniej o 50% w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów placebo.

W innym badaniu klinicznym 3. fazy (PREVAL) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, 78,0% w porównaniu do 3,5% (różnica = 74,5%, $p < 0,0001$).

W badaniu klinicznym 2. fazy (TERRAIN) w grupie pacjentów, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii, pacjenci otrzymujący enzalutamid wykazywali znacząco większy odsetek odpowiedzi całkowitego PSA (zdefiniowany jako $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia w odniesieniu do wartości początkowych), w porównaniu z pacjentami leczonymi bikalutamidem, 82,1% w porównaniu do 20,9% (różnica = 61,2%, $p < 0,0001$).

W badaniu z pojedynczym ramieniem (9785-CL-0410), z udziałem pacjentów leczonych wcześniej co najmniej przez 24 tygodnie abirateronem (dodatkowo przyjmowali prednizon), u 22,4% pacjentów wystąpiło $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia PSA w odniesieniu do wartości początkowych. Zgodnie z wcześniejszą historią leczenia chemioterapią, wyniki u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem PSA o $\geq 50\%$ proporcjonalnie wyniosły 22,1% i 23%, odpowiednio dla grup pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej chemioterapii lub ją otrzymali.

W badaniu klinicznym MDV3100-09 (STRIVE) dotyczącym CRPC bez przerzutów i z przerzutami, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy całkowity odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bikalutamid: 81,3% w porównaniu z 31,3% (różnica = 50,0%, $p < 0,0001$).

W badaniu klinicznym MDV3100-14 (PROSPER) dotyczącym CRPC bez przerzutów, u pacjentów otrzymujących enzalutamid zaobserwowano istotnie większy odsetek potwierdzonej odpowiedzi PSA (zdefiniowanej jako zmniejszenie stężenia wyjściowego o $\geq 50\%$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo: 76,3% w porównaniu z 2,4% (różnica = 73,9%, $p < 0,0001$).

Właściwości farmakokinetyczne

Enzalutamid słabo rozpuszcza się w wodzie. Jego rozpuszczalność zwiększa się pod wpływem makrogoliglicerydów kaprylokapronianów, które są emulgatorami powierzchniowymi. W badaniach nieklinicznych absorpcja enzalutamidu była większa, jeśli rozpuszczono go w makrogoliglicerydach kaprylokapronianów.

Farmakokinetykę enzalutamidu oceniano u pacjentów z rakiem prostaty i u zdrowych mężczyzn. Po jednorazowym podaniu doustnym średni okres półtrwania w fazie końcowej ($t_{1/2}$) enzalutamidu wynosi 5,8 dnia (zakres od 2,8 do 10,2 dnia). Stan stacjonarny osiąga on po około jednym miesiącu. Enzalutamid podawany codziennie, doustnie kumuluje się około 8,3-krotnie w porównaniu do pojedynczej dawki. Wahania stężeń w osoczu są niewielkie (stosunek stężenia maksymalnego do

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 komparatora- enzalutamid

minimalnego wynosił 1,25). Enzalutamid jest usuwany z organizmu głównie w wyniku metabolizmu w wątrobie, z wytworzeniem aktywnego metabolitu, który jest tak samo aktywny jak enzalutamid i znajduje się w krążeniu w stężeniu zbliżonym do stężenia enzalutamidu w osoczu.

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) enzalutamidu obserwuje się 1 do 2 godzin po podaniu. W oparciu o badania bilansu masy, wartość absorpcji enzalutamidu po podaniu doustnym określono na przynajmniej 84,2%. Enzalutamid nie jest substratem nośnika błonowego glikoproteiny P-gp lub BCRP. W stanie stacjonarnym, średnia wartość C_{max} enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu wynoszą odpowiednio 16,6 µg/ml (23% współczynnika zmienności [CV]) oraz 12,7 µg/ml (30% CV).

Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji. W badaniach klinicznych produkt Xtandi podawano niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V/F) enzalutamidu u pacjentów po pojedynczym podaniu doustnym wynosi 110 L (29% CV). Objętość dystrybucji enzalutamidu jest większa niż objętość całkowitej wody w organizmie, co wskazuje na obszerną dystrybucję pozanaczyniową. Badania na gryzoniach wskazują, że enzalutamid i jego aktywny metabolit mogą przenikać przez barierę krew-mózg.

Enzalutamid wiąże się w 97% do 98% z białkami osocza, głównie albuminami. Aktywny metabolit wiąże się w 95% z białkami osocza. Enzalutamid i inne produkty lecznicze wiążące się w wysokim stopniu z białkami (warfaryna, ibuprofen i kwas salicylowy) nie wypierają się wzajemnie z połączeń białkowych w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

Enzalutamid jest w znacznym stopniu metabolizowany. W osoczu ludzkim występują dwa główne metabolity: N-desmetyloenzalutamid (aktywny metabolit) oraz pochodna kwasu karboksylowego (nieaktywny metabolit). Enzalutamid jest metabolizowany z udziałem cytochromu CYP2C8 i w mniejszym stopniu cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5 ChPL). Obydwa odgrywają rolę w tworzeniu aktywnego metabolitu. W warunkach *in vitro* N-desmetyloenzalutamid jest metabolizowany do metabolitu kwasu karboksylowego przez karboksyloesterazę 1, która również odgrywa mniejszą rolę w metabolizmie enzalutamidu do metabolitu kwasu karboksylowego. N-desmetyloenzalutamid nie był metabolizowany przez CYP w warunkach *in vitro*.

W warunkach klinicznych, enzalutamid jest silnym induktorem CYP3A4, umiarkowanym induktorem CYP2C9 oraz CYP2C19, nie wykazuje natomiast klinicznie istotnego wpływu na CYP2C8 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Eliminacja

Średni klirens (CL/F) enzalutamidu u pacjentów mieści się w zakresie od 0,520 do 0,564 l/h.

Po doustnym podaniu enzalutamidu znakowanego izotopem węgla 14C, 84,6% substancji radioaktywnej wykryto po 77 dniach po podaniu dawki, 71% wykryto w moczu (głównie w postaci nieaktywnego metabolitu, ze śladowymi ilościami enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu), 13,6% w kale (0,39% dawki w postaci niezmienionego enzalutamidu).

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid nie jest substratem dla nośników OATP1B1, OATP1B3 lub OCT1 i N-desmetyloenzalutamid nie jest substratem dla P-gp lub BCRP.

Badania *in vitro* wskazują, że enzalutamid i jego główne metabolity nie hamują następujących nośników w klinicznie istotnych stężeniach: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 lub OAT1.

Liniowość

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 komparatora- enzalutamid

Nie zaobserwowano większych odchyśleń od liniowości w zakresie dawki od 40 do 160 mg. Wartości C_{min} w stanie stacjonarnym enzalutamidu i jego aktywnego metabolitu u pojedynczych pacjentów pozostały stałe w czasie trwającej ponad rok ciągłej terapii, demonstrując liniowość farmakokinetyki po osiągnięciu stanu stacjonarnego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań enzalutamidu w grupie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów, u których stężenie kreatyniny w osoczu wynosiło > 177 μmol/l (2 mg/dl) wyłączono z badań klinicznych. Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych wynika, że u pacjentów, u których wartości klirensu kreatyniny (ang. *calculated creatinine clearance*, CrCL) wynoszą ≥ 30 ml/min (obliczone wg wzoru Cockcrofta i Gaulta) nie ma konieczności dostosowania dawki. Enzalutamidu nie badano w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek (CrCL < 30 ml/min) lub w krańcowym stadium choroby nerek. Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia tych pacjentów. Jest mało prawdopodobne, aby enzalutamid można było w znaczącym stopniu usunąć w drodze doraźnej hemodializy lub ciągłej, ambulatoryjnej dializy otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały wyraźnego wpływu na całkowitą ekspozycję na enzalutamid lub na jego aktywny metabolit. Jednakże u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania enzalutamidu zwiększył się dwukrotnie w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej (10,4 dnia w porównaniu do 4,7 dnia), co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową.

Farmakokinetykę enzalutamidu badano u pacjentów z początkowymi łagodnymi (N = 6), umiarkowanymi (N = 8) lub ciężkimi (N = 8) zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh) oraz u 22 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dobranej grupie kontrolnej. Po pojedynczym podaniu doustnym 160 mg enzalutamidu, wartości AUC i C_{max} enzalutamidu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 5% i 24%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 29% a C_{max} zmniejszyło się o 11% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 5% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 41% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej. W sumie dla niezwiązanego enzalutamidu i niezwiązanego aktywnego metabolitu AUC i C_{max} u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zwiększyły się odpowiednio o 14% i 19%, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 14% a C_{max} zmniejszyło się o 17% a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby AUC zwiększyło się o 34% natomiast C_{max} zmniejszyło się o 27% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w grupie kontrolnej.

Rasa

Większość pacjentów w kontrolowanych badaniach klinicznych (> 75%) było rasy kaukaskiej. W oparciu o dane farmakokinetyczne z badań, w których udział wzięli japońscy i chińscy pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w ekspozycji w tych populacjach. Brak wystarczających danych do oceny potencjalnych różnic w farmakokinetyce enzalutamidu u innych ras.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnej danych farmakokinetycznych pacjentów w podeszłym wieku wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę enzalutamidu.

Wskazanie

Produkt leczniczy Xtandi jest wskazany:

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 komparatora- enzalutamid

- w monoterapii lub w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów w leczeniu biochemicznie nawracającego (ang. *biochemical recurrent*, BCR) hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. *non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, nmHSPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn, którzy nie klasyfikują się do radioterapii ratunkowej (patrz punkt 5.1 ChPL);
- w połączeniu z leczeniem deprywacją androgenów w leczeniu hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn (patrz punkt 5.1 ChPL);
- w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (ang. *castrationresistant prostate cancer*, CRPC) bez przerzutów u dorosłych mężczyzn (patrz punkt 5.1 ChPL);
- w leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana (patrz punkt 5.1 ChPL);
- w leczeniu CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetaksemem nastąpiła progresja choroby.

Dawkowanie

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki miękkie po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.

U pacjentów z CRPC lub mHSPC niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi o zwykłej porze, przepisana dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu, leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 . lub trudne do tolerowania działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia ≤ 2 . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

Dawkowanie i sposób podawaniaJednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 (patrz punkt 4.5 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

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 komparatora- enzalutamid	
Przeciwwskazania	Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 4.4 ChPL). <u>Dzieci i młodzież</u> Stosowanie enzalutamidu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu leczenia CRPC i mHSPC u dorosłych mężczyzn. Sposób podawania Produkt leczniczy Xtandi stosuje się doustnie. Kapsułek miękkich nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, lecz należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. - Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. - Kobiety, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę (patrz punkty 4.6 i 6.6 ChPL).
	<u>Ryzyko napadu drgawkowego</u> Stosowanie enzalutamidu powiązane z występowaniem napadów drgawkowych (patrz punkt 4.8 ChPL). Decyzję o kontynuowaniu leczenia pacjentów, u których wystąpiły napady drgawkowe należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie. <u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii</u> U pacjentów otrzymujących Xtandi rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>, PRES). PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotę oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie- nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U pacjentów, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania Xtandi.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Drugie pierwotne nowotwory</u> W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych enzalutamidem. W badaniach klinicznych 3. fazy najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami u pacjentów leczonych enzalutamidem oraz częściej niż w przypadku placebo, były rak pęcherza moczowego (0,3%), gruczolakorak okrężnicy (0,2%), rak przejściowokomórkowy (0,2%) i rak przejściowokomórkowy pęcherza moczowego (0,1%). Należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie zgłosili się do lekarza, jeśli podczas leczenia enzalutamidem zauważą objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz makroskopowy lub inne objawy, takie jak trudności w oddawaniu moczu lub nagłe parcie na mocz. <u>Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi</u> Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (patrz przykłady w punkcie 4.5 ChPL). Wprowadzając leczenie enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. Na ogół należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników (patrz punkt 4.5 ChPL), jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla pacjenta i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

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 komparatora- enzalutamid

Należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (ang. International Normalized Ratio, INR) (patrz punkt 4.5 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ enzalutamid nie był badany w tej grupie pacjentów.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania enzalutamidu, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane. Można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów (patrz punkt 4.5 ChPL) może się zwiększyć.

Istniejące choroby układu krążenia

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono pacjentów z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), pacjentów z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) wynosiła $\geq 45\%$, pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt leczniczy Xtandi tym pacjentom.

Leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5 ChPL), przed rozpoczęciem stosowania produktu Xtandi należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes.

Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi w czasie chemioterapii. 5 Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu (patrz punkt 4.5 ChPL), jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetaksem.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, objawiającą się m.in. wysypką lub obrzękiem twarzy, języka, warg lub gardła (patrz punkt 4.8 ChPL). Zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) podczas stosowania enzalutamidu. Przepisując produkt leczniczy, należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji skórnych oraz ściśle obserwować stan pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xtandi zawiera 57,8 mg sorbitolu (E420) w kapsułce miękkiej.

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 komparatora- enzalutamid

Kompetencje niezbędne
do zastosowania wnio-
skowanej interwencji

Leczenie enzalutamidem powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu raka gruczołu krokowego.

10.2.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Xtandi jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu mHSPC. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.7.2 oraz załącznikach 10.3 i 10.4.

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)

10.2.4 Opis komparatora – octan abirateronu

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zytiga z dnia 16.10.2024 r. (*ChPL Zytiga 2024*).

Tabela 33. Opis komparatora – octan abirateronu.

Opis komparatora – octan abirateronu		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/11/714/001 Zytiga 250 mg Tabletki Podanie doustne EU/1/11/714/002 Zytiga 500 mg Tabletki powlekane Podanie doustne EU/1/11/714/003
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 września 2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 16.10.2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne.
	Kod ATC	L02BX03
	Dostępne preparaty	ZYTIGA, 250 mg, tabletki, butelka 120 tabletek ZYTIGA, 500 mg, tabletki powlekane, blister PVdC/PE/PVC/alu 56 tabletek ZYTIGA, 500 mg, tabletki powlekane, blister PVdC/PE/PVC/alu 60 tabletek
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania</u> Octan abirateronu (ZYTIGA) jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17α-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach

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 komparatora – octan abirateronu

nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach (patrz punkt 4.4 ChPL).

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią).

Rezultat działania farmakodynamicznego

ZYTIGA zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych analogów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. PSA służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy 3, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych octanem abirateronu, versus 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

Właściwości farmakokinetyczne

Zbadano farmakokinetykę abirateronu po podaniu octanu abirateronu u zdrowych osób, pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami oraz u osób bez raka z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Octan abirateronu jest szybko zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów (patrz punkt 5.1 ChPL).

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z jedzeniem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [C_{max}] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu leczniczego ZYTIGA z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego ZYTIGA nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Tabletki ZYTIGA należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę na pusty żołądek. Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie wolno spożywać posiłków przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu ZYTIGA. Tabletki ZYTIGA należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 4.2 ChPL).

Dystrybucja

Znakowany 14C-abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5630 l, co sugeruje, że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu 14C-abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu, głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znajdowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

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 komparatora – octan abirateronu

Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu 14C-abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale, a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

Zaburzenia czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

W innym badaniu oceniano farmakokinetykę abirateronu u osób (n=8) z wcześniej występującymi ciężkimi zaburzeniami wątroby (klasa C Child-Pugh) oraz w grupie kontrolnej u 8 zdrowych osób z prawidłową czynnością wątroby. AUC abirateronu zwiększyła się o około 600%, a wolna frakcja leku zwiększyła się o 80% u osób z ciężkimi zaburzeniami wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Zastosowanie octanu abirateronu należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL). Nie należy stosować octanu abirateronu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4 ChPL).

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia, może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4 ChPL).

Zaburzenia czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z końcowym stadium choroby nerek, stabilnych na hemodializie z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z końcowym stadium choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 ChPL). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Produkt leczniczy ZYTIGA jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do:

- leczenia nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka z przerzutami (ang. *metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ang. *Androgen Deprivation Therapy*, ADT) (patrz punkt 5.1 ChPL)
- leczenia opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*, mCRPC) u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (patrz punkt 5.1 ChPL)
- leczenia mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 komparatora – octan abirateronu

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem (patrz poniżej „Sposób podawania”). Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron (patrz punkty 4.5 i 5.2 ChPL).

Dawkowanie prednizonu lub prednizolonu

W leczeniu mHSPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 5 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę. W leczeniu mCRPC produkt leczniczy ZYTIGA stosuje się w skojarzeniu z 10 mg prednizonu lub prednizolonu na dobę.

U pacjentów niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami gonadoliberyny (ang. *luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

Zalecana obserwacja

Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże, pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc (patrz punkt 4.4 ChPL).

U pacjentów z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem ZYTIGA, należy utrzymywać stężenie potasu na poziomie $\geq 4,0$ mM.

U pacjentów, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia ≥ 3 , w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem ZYTIGA, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych.

W przypadku pominięcia dawki dobowej, zarówno produktu leczniczego ZYTIGA, jak i prednizonu lub prednizolonu, należy wznowić leczenie zwykle stosowaną dawką dobową następnego dnia.

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie (patrz punkt 4.4 ChPL). Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie, należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy przynajmniej co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, klasy A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie

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 komparatora – octan abirateronu

Przeciwwskazania	można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2 ChPL). <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 ChPL). <u>Dzieci i młodzież</u> Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w populacji dzieci i młodzieży. Sposób podawania Produkt leczniczy ZYTIGA podaje się doustnie. Tabletki należy przyjmować jako pojedynczą dawkę raz na dobę na pusty żołądek. Produkt leczniczy ZYTIGA należy przyjmować co najmniej dwie godziny po jedzeniu i nie wolno spożywać posiłków przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu ZYTIGA. Tabletki ZYTIGA należy połykać w całości, popijając wodą. • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL). • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [klasa C wg Child-Pugh (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 ChPL)]. • Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem lub prednizolonem w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Nadciśnienie, hipokaliemia, zastój płynów i niewydolność serca wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów</u> ZYTIGA może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów (patrz punkt 4.8 ChPL) jako następstwa zwiększenia stężeń mineralokortykosteroidów, wynikającego z hamowania CYP17 (patrz punkt 5.1 ChPL). Jednoczesne podawanie kortykosteroidu hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stan schorzeń współistniejących może ulec pogorszeniu w wyniku zwiększenia ciśnienia tętniczego, hipokaliemii (np. u stosujących glikozydy nasercowe) lub zastój płynów (np. u pacjentów z niewydolnością serca, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niedawno przebyłym zawałem serca lub arytmia komorową oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek). Produkt ZYTIGA należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Badania fazy 3 produktu leczniczego ZYTIGA nie obejmowały pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca, potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (ang. <i>New York Heart Association</i>) (badanie 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (badania 0311 i 302) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Z badań 3011 i 302 wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi arytmiami komorowymi, wymagającymi leczenia. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>, LVEF) < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (w badaniu 301) lub niewydolnością serca klasy II do IV (w badaniach 3011 i 302) (patrz punkty 4.8 i 5.1 ChPL).

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 komparatora – octan abirateronu

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca (np. niewydolność serca w wywiadzie, nieopanowane nadciśnienie lub zdarzenia sercowe, takie jak choroba niedokrwienna serca) należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność serca (np. echokardiografię). Przed rozpoczęciem leczenia produktem ZYTIGA należy leczyć niewydolność serca i zoptymalizować czynność serca. Należy wyrównać i kontrolować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Podczas leczenia należy co 2 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co miesiąc monitorować ciśnienie krwi, stężenie potasu w osoczu, zastój płynów (przyrost masy ciała, obrzęki obwodowe) i inne objawy przedmiotowe i podmiotowe zastoinowej niewydolności serca i korygować nieprawidłowości. U pacjentów z hipokaliemią, podczas leczenia produktem ZYTIGA, stwierdzano wydłużenie odstępu QT. Należy oceniać czynność serca zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, ustalić właściwe postępowanie i rozważyć odstawienie tego leczenia, gdy nastąpi znaczne pogorszenie czynności serca (patrz punkt 4.2 ChPL).

Hepatotoksyczność i zaburzenia czynności wątroby

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy. Jeśli kiedykolwiek aktywność ALAT lub AspAT zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych (patrz punkt 4.2 ChPL).

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

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

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu stosowanego u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Zastosowanie produktu ZYTIGA należy rozważyć u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL). Nie należy stosować produktu ZYTIGA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2 ChPL).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ostrej niewydolności wątroby i nadostrego zapalenia wątroby, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL).

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

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

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

Gęstość kości

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 komparatora – octan abirateronu

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

Hiperglikemia

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

Hipoglikemia

Zgłaszano przypadki hipoglikemii po podaniu produktu leczniczego ZYTIGA z prednizonem/prednizolonem pacjentom z istniejącą wcześniej cukrzycą, otrzymującym pioglitazon lub repaglinid (patrz punkt 4.5 ChPL); dlatego u pacjentów z cukrzycą należy monitorować stężenie cukru we krwi.

Stosowanie podczas chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności produktu ZYTIGA jednocześnie stosowanego z cytotoksyczną chemioterapią (patrz punkt 5.1 ChPL).

Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera 27,2 mg (1,18 mmol) sodu w dawce zawartej w czterech tabletkach, co odpowiada 1,36% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Ryzyko związane ze stosowaniem

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w tym u pacjentów przyjmujących produkt ZYTIGA, mogą wystąpić niedokrwistość i zaburzenia czynności seksualnych.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych produktem ZYTIGA zgłaszano przypadki miopatii i rhabdomyolizy. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a po odstawieniu produktu ZYTIGA rhabdomyoliza ustąpiła. Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi związanymi z występowaniem miopatii/rhabdomyolizy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na abirateron należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, chyba że nie istnieje alternatywne leczenie (patrz punkt 4.5 ChPL).

Skojarzenie abirateronu i prednizonu/prednizolonu z Ra-223

W badaniach klinicznych stwierdzono, że leczenie abirateronem i prednizonem/prednizolonem, w skojarzeniu z Ra-223 jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL) ze względu na zwiększone ryzyko złamań i tendencję do zwiększonej śmiertelności u pacjentów bezobjawowych lub z niewielkimi objawami z rakiem gruczołu krokowego. Zaleca się, aby kolejna terapia Ra-223 nie była rozpoczynana przez co najmniej 5 dni po ostatnim podaniu produktu leczniczego ZYTIGA w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem.

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 komparatora – octan abirateronu

Kompetencje niezbędne
do zastosowania wnio-
skowanej interwencji

Ten produkt leczniczy powinien być zalecany przez lekarza z odpowiednią specjalizacją.

10.2.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie ze środków publicznych finansowane są produkty lecznicze zawierające substancje czynną octan abirateronu w leczeniu mHSPC. Szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 2.7.2 oraz załącznikach 10.3 i 10.4.

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)

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)

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC

Tabela 34. Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 240 mg	30 szt.	05413868122596	1240.0, Apalutamid	11463,00	12380,04	13122,84	13122,84	B.56.	bezpłatny	0
Apalutamidum	Erleada, tabl. powł., 60 mg	120 szt.	05413868117059	1240.0, Apalutamid	11463,00	12380,04	13122,84	13122,84	B.56.	bezpłatny	0
Darolutamidum	Nubeqa, tabl. powł., 300 mg	112 szt.	05908229303337	1241.0, Darolutamid	12236,00	13214,88	14007,77	14007,77	B.56.	bezpłatny	0
Enzalutamidum	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	112 szt.	05909991415242	1168.0, Enzalutamid	9234,00	9972,72	10571,08	10571,08	B.56.	bezpłatny	0

Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abirateroni acetat	Abiral, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901720140555	1121.0, Octan abirateronu	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Accord, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05055565780886	1121.0, Octan abirateronu	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Abirateroni acetat	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 250 mg	120 szt.	09008732014020	1121.0, Octan abirateronu	2900,00	3132,00	3319,92	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	09008732014037	1121.0, Octan abirateronu	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Glenmark, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991472276	1121.0, Octan abirateronu	2900,00	3132,00	3319,92	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Krka, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	03838989746711	1121.0, Octan abirateronu	3000,00	3240,00	3434,40	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Pharmascience, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991485764	1121.0, Octan abirateronu	3000,00	3240,00	3434,40	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05907626709872	1121.0, Octan abirateronu	2900,00	3132,00	3319,92	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Sandoz, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05907626709865	1121.0, Octan abirateronu	2900,00	3132,00	3319,92	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone STADA, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991474102	1121.0, Octan abirateronu	2900,00	3132,00	3319,92	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Abiraterone Vipfarm, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05901812162175	1121.0, Octan abirateronu	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Abirateroni acetat	Grumabix, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05900411008624	1121.0, Octan abirateronu	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.87.a.; <2>C.87.b.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel- Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0

Tabela 36. Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC w ramach refundacji aptecznej (załącznik A do MZ 18/12/2025).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 120 mg	2 fiol. z prosz. i 2 fiol. z rozp.	05909990774869	237.0, Leki przeciwnowotworowe- antagoniści hormonów	1104,00	1192,32	1263,86	1306,68	1306,68	Zaawansowany hormono zależny rak gruczołu krokowego		ryczałt	9,48
Degarelixum	Firmagon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol. z prosz. i 1 amp-strz. rozp.	05909990774852	237.0, Leki przeciwnowotworowe- antagoniści hormonów	368,00	397,44	421,29	445,78	440,42	Zaawansowany hormono zależny rak gruczołu krokowego		ryczałt	8,56

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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	a roztworu do wstrzykiwań, 80 mg												
Leuprorelinum	Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22.5 mg	1 zest. (tacki)	05909990075751	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	540,00	583,20	618,19	645,00	555,81	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	98,79
Leuprorelinum	Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg	1 zest. (2 strz.napeł.)	05909990634057	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	1045,11	1128,72	1196,45	1234,32	1111,63	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	141,89
Leuprorelinum	Librexa, implant w amp.-strzyk., 11.25 mg	1 amp.-strzyk.	05906720536582	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	459,00	495,72	525,46	552,27	552,27	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do	ryczałt	9,60

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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 szt.	05909991256210	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	431,00	465,48	493,41	519,30	518,76	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	stosowania cyproteronu obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	9,50
Goserelinum	Reseligo, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 szt.	05909991256197	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	136,00	146,88	155,69	172,92	172,92	Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	3,20
Goserelinum	Xanderla, implant w amp.-strz., 3.6 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335564	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	140,00	151,20	160,27	177,50	172,92	<1>Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty; <2>Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	7,78

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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
										roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli			
Goserelinum	Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10.8 mg	1 amp.-strzyk.	05909991335595	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	419,50	453,06	480,24	506,13	506,13	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	8,96
Goserelinum	Zoladex, implant podskórny, 3.6 mg	1 amp.-strz.	05909990082315	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	186,55	201,47	213,56	230,79	172,92	Nowotwory złośliwe- Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe- Rak prostaty;	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	61,07
Goserelinum	Zoladex LA, implant podskórny, 10.8 mg	1 amp.-strz.	05909990783212	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	587,00	633,96	672,00	697,89	518,76	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku	ryczałt	188,09

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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
											skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu		
Triptorelinum	Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11.25 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990894413	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	518,00	559,44	593,01	619,82	555,81	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	73,61
Triptorelinum	Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3.75 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz. + 2 igły	05909990486915	129.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę	248,90	268,81	284,94	302,17	172,92	Nowotwory złośliwe- Rak prostaty	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	ryczałt	132,45
Triptorelinum	Gonapeptyl Daily, roztwór do	7 amp.-strz.po 1 ml	05909990707553	69.2, Leki stosowane w terapii hormonalnej –	135,00	145,80	154,55	171,73	171,73	Desensybilizacja przysadki mózgowej i	obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem	ryczałt	3,20

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)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwa ń, 0.1 mg/ml			analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę						zapobieganie przedwczesnej owulacji u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, poddawanych kontrolowanej hiperstymulacji jajników- refundacja do 3 cykli; Pacjenci zakwalifikowani do programu polityki zdrowotnej: leczenie niepłodności obejmujące procedury medycznie wspomaganej prokreacji, w tym zapłodnienie pozaustrojowe prowadzone w ośrodku medycznie wspomaganej prokreacji, na lata 2024-2028	zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cypoteronu		

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)

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 37. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji i jedną linię terapii inhibitorem PARP z wykorzystaniem substancji: 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) olaparyb; 5) niraparyb + octan abirateronu; 6) talazoparyb. W leczeniu wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid. W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC) stosowany jest apalutamid albo darolutamid albo enzalutamid. W leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) stosowany jest enzalutamid albo olaparyb albo niraparyb + octan abirateronu albo talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem. W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia niestereoidowym antyandrogenem oraz inhibitorem PARP. 1. Kryteria kwalifikacji	1. Dawkowanie leków U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów LHRH. 1) apalutamid: zalecana dawka dobową wynosi 240 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2) darolutamid: zalecana dawka wynosi 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) przyjmowane dwa razy na dobę, co stanowi równoważność całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg. Lek należy połykać w całości z pokarmem. U pacjentów z mHSPC leczenie darolutamidem należy rozpocząć w skojarzeniu z docetakselem. Pierwszy z 6 cykli docetakselu należy podać w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia darolutamidem. Leczenie mHSPC należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, nawet jeśli podanie kolejnego kursu docetakselu jest opóźnione lub leczenie docetakselem przedwcześnie zakończone. 3) enzalutamid: zalecana dawka wynosi 160 mg (cztery tabletki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Leków hormonalnych nowej generacji nie należy stosować równocześnie z docetakselem (za wyjątkiem darolutamidu w mHSPC) ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami CYP17.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia PSA; 4) oznaczenie stężenia testosteronu; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem lub talazoparybem także wyliczenie klirensu kreatyniny); 6) oznaczenie stężenia bilirubiny; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) scyntygrafia kośćca; 10) obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny w zależności od sytuacji klinicznej); 11) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC); 12) rentgenografia lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem, enzalutamidem chorych na nmCRPC); 13) inne badania w razie wskazań klinicznych. Badania obrazowe powinny być wykonane w ciągu 3 miesięcy w mHSPC) ani innymi antyandrogenami lub inhibitorami przed włączeniem do programu.

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) ukończony 18. rok życia; 3) stan sprawności: a) 0-1 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo b) 0-2 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC); 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego.	4) olaparyb: zalecana dawka wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. Lek stosuje się w monoterapii (za wyjątkiem leczenia skojarzonego z analogiem lub antagonistą LHRH). 5) niraparyb + octan abirateronu: dawka początkowa obejmuje podanie raz dziennie dwóch tabletek zawierających w jednej tabletkce 2 substancje czynne (1 tabletkka: niraparyb 100 mg + octan abirateronu 500 mg) oraz 10 mg prednizonu/prednizolonu. W razie konieczności możliwe jest zastosowanie tabletek o obniżonej zawartości niraparybu (niraparyb 50 mg + octan abirateronu 500 mg). Niedopuszczalne jest zastosowanie niraparybu w skojarzeniu z octanem abirateronu przy użyciu dwóch oddzielnych tabletek (tabletki zawierającej niraparyb i osobno tabletki zawierającej octan abirateronu). 6) talazoparyb w skojarzeniu z enzalutamidem: zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Lek można stosować z pokarmem lub bez pokarmu. 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.	Wstępne badania obrazowe muszą umożliwiać późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST lub PCWG. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), albo olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem); 2) oznaczenie stężenia bilirubiny (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem); 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem); 5) oznaczenie stężenia kreatyniny (w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem także wyliczenie klirensu kreatyniny); Badania laboratoryjne wykonuje się: – badania krwi regularnie co 2-3 miesiące, również przy braku wskazań klinicznych; – przed podaniem każdej dawki leku w przypadku leczenia docetakselem z darolutamidem (nie dotyczy fazy monoterapii darolutamidem), – morfologia krwi z rozmazem, oznaczenie stężenia kreatyniny i wyliczenie klirensu kreatyniny nie rzadziej niż co 1 miesiąc (w przypadku leczenia olaparybem albo

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1.2.1. Chorych na wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami apalutamidem albo enzalutamidem albo darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem 1) stadium wrażliwości na kastrację; 2) udokumentowana możliwość rozpoczęcia leczenia docetakselem (w przypadku leczenia darolutamidem); 3) zakończone leczenie docetakselem albo decyzja lekarza o odstąpieniu od stosowania docetakselu wraz z jej uzasadnieniem (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem); 4) brak cech radiologicznej lub biochemicznej progresji u chorych leczonych deprywacją androgenów przed włączeniem do programu; 5) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich lub przerzutów trzewnych w badaniach obrazowych (TK/MR), w przypadku występowania wyłącznie przerzutów do węzłów chłonnych do programu mogą zakwalifikować się jedynie pacjenci z przerzutami nieregionalnymi (tj. występującymi powyżej rozwidlenia aorty); 6) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie o założeniu radykalnym, w tym stosowanie hormonoterapii uzupełniającej przez maksymalnie 3 lata, o ile została zakończona co najmniej rok wcześniej; 7) dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie deprywacją androgenów (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna), ale nie dłużej niż 6 miesięcy na etapie choroby przerzutowej; 8) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 9) niestosowanie leków antyresorpcyjnych wpływających na metabolizm kostny (nie dotyczy leków stosowanych	niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem). 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) oznaczenie stężenia PSA, nie rzadziej niż co 3 miesiące, a w przypadku wskazań klinicznych decyzją lekarza kolejne oznaczenia mogą być wykonywane częściej; 2) badania obrazowe (RTG/TK/MR) w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji, nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 3) scyntygrafia nie rzadziej niż co 6 miesięcy; 4) inne badania w zależności od sytuacji klinicznej. Badania oceniające odpowiedź powinny być wykonywane zawsze przy klinicznym podejrzeniu progresji. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) całkowita odpowiedź (CR), b) częściowa odpowiedź (PR) albo nonCR/nonPD, c) stabilizacja (SD) albo non/CR/nonPD, d) progresja (PD), e) całkowite przeżycie (OS) albo czas wolny od progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;	

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
w leczeniu lub profilaktyce osteoporozy); 1.2.2. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów apalutamidem albo darolutamidem albo enzalutamidem 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml; 3) brak przerzutów odległych (cecha M0, dopuszczalne są jedynie przerzuty w węzłach chłonnych poniżej rozmiaru aorty, o ile w krótkim wymiarze mają mniej niż 2 cm – cecha N1) na podstawie scyntygrafii kości oraz tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego lub rentgenografii klatki piersiowej; 4) wysokie ryzyko rozwoju przerzutów, zdefiniowane jako czas podwojenia stężenia PSA (<i>PSA doubling time</i> – PSA DT) ≤ 10 miesięcy; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu; 6) brak napadów padaczkowych w wywiadzie lub innych czynników predysponujących do ich wystąpienia (w przypadku leczenia apalutamidem albo enzalutamidem).		2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1.2.3. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami enzalutamidem przed zastosowaniem docetakselu (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie) lub po zastosowaniu docetakselu 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu. 1.2.4. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami olaparybem 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml		

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych; 3) progresja choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji (możliwe wcześniejsze zastosowanie docetakselu lub kabazytakselu przed lub po leku hormonalnym nowej generacji, o ile stwierdzono nieskuteczność chemioterapii); 4) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>; 5) u chorych z klirens kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej.		
1.2.5. Chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (gdy zastosowanie chemioterapii nie jest wskazane klinicznie na etapie mCRPC) niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem 1) stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryterium w pkt 2; 2) progresja choroby określona na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;		

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
3) nieobecność wskazań do zastosowania chemioterapii w I linii leczenia mCRPC); 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy kontynuują leczenie mCRPC rozpoczęte maksymalnie 4 miesiące wstecz, o ile w trakcie leczenia pacjent nie doznał progresji choroby (nie jest konieczne wykonywanie badań obrazowych, chyba że występują wskazania kliniczne do ich wykonania)) w przypadku leczenia niraparybem + octanem abirateronu; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu w przypadku leczenia talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem; 6) niestosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami; 7) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP; 8) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> w przypadku leczenia niraparybem + octanem abirateronu; 9) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genach HRR (<i>BRCA2</i>, <i>ATM</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHECK2</i>, <i>BRCA1</i>, <i>PALB2</i>, <i>RAD51C</i>) w przypadku leczenia talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem; 10) u chorych z klirensiem kreatyniny 31-50 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku zgodnie z ChPL, nie wolno stosować leku, kiedy klirens wynosi 30 ml/min lub mniej. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem		

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Czas leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, o których mowa w pkt 3.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie stosowania leku, definowana według następujących kryteriów:
 - a) progresji choroby określonej na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z dwoma wzrostami o co najmniej 50% wobec najniższej wartości osiągniętej w trakcie terapii (nadir) i stężenie PSA >2 ng/ml, chyba że lekarz prowadzący uzna, że leczenie przynosi udokumentowaną korzyść kliniczną i nieuzasadnione jest (albo niemożliwe) zastosowanie terapii kolejnej linii
 - lub
 - b) progresji choroby ustalonej na podstawie aktualnej klasyfikacji RECIST (dla zmian w tkankach miękkich) lub PCWG (dla zmian w układzie kostnym);
- 2) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności:
 - a) do stopnia 2-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu),
 - albo

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)

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
b) do stopnia 3-4 według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym leczeniu docetakselem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC); 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub substancje pomocnicze; 4) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 6) klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.		

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)

10.5 Wnioskowany program lekowy

Tabela 38. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RA- MACH PROGRAMU
W programie finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji i jedną linię terapii inhibitorem PARP z wykorzystaniem substancji: 1) apalutamid; 2) darolutamid; 3) enzalutamid; 4) olaparyb; 5) niraparyb + octan abirateronu; 6) talazoparyb.	1. Dawkowanie leków	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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)

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)

10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTED]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTED]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTED]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja kliniczna TNM zaawansowania miejscowego raka gruczołu krokowego (rewizja 8. z 2017 r.) (Krzakowski 2025).	18
Tabela 2. Zapadalność na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2022).	20
Tabela 3. Umieralność na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2022).	20
Tabela 4. Zachorowalność na raka gruczołu krokowego na świecie (GLOBOCAN 2022).	21
Tabela 5. Dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów spowodowanych rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 C61 sprawozdane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN 2025).	23
Tabela 6. Dane dotyczące liczby pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania wg klasyfikacji ICD-10 C61 (AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022, AWA Pluvicto 2025, Otwarte Dane 2025).	24
Tabela 7. Grupy rokownicze wg skali Gleasona (Humphrey 2016).	26
Tabela 8. Rokowanie chorych na mHSCPC zależnie od obecności mutacji BRCA i objętości choroby (Olmos 2025).	28
Tabela 9. Elementy postępowania leczniczego u chorych na raka gruczołu krokowego.	29
Tabela 10. Podsumowanie odnalezionych wytycznych.	33
Tabela 11. Szczegółowe rekomendacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych.	35
Tabela 12. Kryteria leczenia dla substancji czynnych finansowanych w leczeniu mHSPC w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025).	42
Tabela 13. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu rozpoznania raka gruczołu krokowego (JGP 2025).	44
Tabela 14. Koszty refundacji leków w ramach programu B.56 (JGP 2025).	44
Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C61 (ZUS 2025).	45
Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C61 (ZUS 2025).	46
Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C61 wg ICD-10 (ZUS 2025).	47
Tabela 18. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C61 (ZUS 2025).	48
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Akeega (niraparyb + octan abirateronu).	53
Tabela 20. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji (MZ 18/12/2025).	66
Tabela 21. Zapadalność na raka gruczołu krokowego w Polsce (KRN 2025).	70
Tabela 22. Podział raka gruczołu krokowego ze względu na stopień zaawansowania.	72
Tabela 23. Liczba pacjentów z mHSPC.	72
Tabela 24. Odsetek pacjentów z mutacją w genach HRR i BRCA1/2.	73

Tabela 25. Podsumowanie oszacowania populacji docelowej.....	74
Tabela 26. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akeega w leczeniu mHSPC.	76
Tabela 27. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	81
Tabela 28. Kryteria PICOS.	83
Tabela 29. Klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.	88
Tabela 30. Opis komparatora - apalutamid.....	91
Tabela 31. Opis komparatora - darolutamid.	98
Tabela 32. Opis komparatora - enzalutamid.	104
Tabela 33. Opis komparatora – octan abirateronu.	112
Tabela 34. Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025).	121
Tabela 35. Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do MZ 18/12/2025).	121
Tabela 36. Leki refundowane w Polsce w leczeniu mHSPC w ramach refundacji aptecznej (załącznik A do MZ 18/12/2025).	123
Tabela 37. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (załącznik B.56. do MZ 18/12/2025).	129
Tabela 38. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”	138

Spis Wykresów

Wykres 1. Zapadalność/ 100 tys. na raka gruczołu krokowego w Polsce i poszczególnych państwach UE (GLOBOCAN 2022).....	22
Wykres 2. Umieralność/ 100 tys. na raka gruczołu krokowego w Polsce i poszczególnych państwach UE (GLOBOCAN 2022).....	22
Wykres 3. 5-letnia zachorowalność / 100 tys. na raka gruczołu krokowego w Polsce i poszczególnych państwach UE (GLOBOCAN 2022).	23
Wykres 4. Algorytm postępowania u chorych na mHSPC (PTOK/PTU 2024).....	35
Wykres 5. Algorytm leczenia początkowego mHSPC (ASCO 2023).....	40
Wykres 6. Algorytm leczenia zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego HSPC (ASCO 2021).....	41
Wykres 7. Zapadalność na raka gruczołu krokowego w Polsce.	71

Piśmiennictwo

- Agarwal 2019** 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; TITAN investigators. 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 Nov;20(11):1518-1530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30620-5.
- Albertsen 1997** Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE Jr. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology.* 1997 Feb;49(2):207-16; discussion 216-7. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00485-2.
- 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/>
- APCC 2025** Gillesen S, Turco F, Davis ID, Efstathiou JA, Fizazi K, James ND, Shore N, Small E, Smith M, Sweeney CJ, Tombal B, Zilli T, Agarwal N, Antonarakis ES, Aparicio A, Armstrong AJ, Bastos DA, Attard G, Axcrone K, Ayadi M, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Birlon MT, Briganti A, Bulbul M, Buttigliero C, Caffo O, Castellano D, Castro E, Cheng HH, Chi KN, Clarke CS, Clarke N, de Bono JS, De Santis M, Duran I, Efstathiou E, Ekeke ON, El Nahas TIH, Emmett L, Fanti S, Fatiregun OA, Feng FY, Fong PCC, Fonteyne V, Fossati N, George DJ, Gleave ME, Gravis G, Halabi S, Heinrich D, Herrmann K, Hofman MS, Hope TA, Horvath LG, Hussain MHA, Jereczek-Fossa BA, Jones RJ, Joshua AM, Kanesvaran R, Keizman D, Khamli RB, Kramer G, Loeb S, Mahal BA, Maluf FC, Mateo J, Matheson D, Matikainen MP, McDermott R, McKay RR, Mehra N, Merseburger AS, Morgans AK, Morris MJ, Mrabti H, Mukherji D, Murphy DG, Murthy V, Mutambirwa SBA, Nguyen PL, Oh WK, Ost P, O'Sullivan JM, Padhani AR, Parker C, Poon DMC, Pritchard CC, Rabah DM, Rathkopf D, Reiter RE, Renard-Penna R, Ryan CJ, Saad F, Sade JP, Sandhu S, Sartor OA, Schaeffer E, Scher HI, Sharifi N, Skoneczna IA, Soule HR, Spratt DE, Srinivas S, Sternberg CN, Suzuki H, Taplin ME, Thellenberg-Karlsson C, Tilki D, Türkeri LN, Uemura H, Ürün Y, Vale CL, Vapiwala N, Walz J, Yamoah K, Ye D, Yu EY, Zapatero A, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Report from the 2024 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). *Eur Urol.* 2025 Feb;87(2):157-216. doi: 10.1016/j.eururo.2024.09.017.
- ASCO 2021** Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin ME, Wade JL 3rd, Bennett CL, Scher HI, Nguyen PL, Gleave M, Morgan SC, Loblaw A, Sachdev S, Graham DL, Vapiwala N, Sion AM, Simons VH, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 10;39(11):1274-1305. doi: 10.1200/JCO.20.03256.
- ASCO 2023** Virgo KS, Rumble RB, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Jul 10 2023;41(20):3652-3656. doi:10.1200/JCO.23.00155
- Asim 2017** Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, Baridi A, Warren AY, Zhao W, Ogris C, McDuffus LA, Mascalchi P, Shaw G, Dev H, Wadhwa K, Wijnhoven P, Forment JV, Lyons SR, Lynch AG, O'Neill C, Zecchini VR, Rennie PS, Baniahmad A, Tavaré S, Mills IG, Galanty Y, Crosetto N, Schultz N, Neal D, Helleday T. Synthetic lethality between androgen

receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017 Aug 29;8(1):374. doi: 10.1038/s41467-017-00393-y.

Atkins 2004

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.

AUA 2023

Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol.* 2023 Jun;209(6):1082-1090. doi: 10.1097/JU.0000000000003452.

AWA Cabazitaxel Ever Pharma 2022

Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.33.2022. Data ukończenia: 3 listopada 2022 r.

Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AWA/70_AWA_OT.4231.33.2022_Cabazitaxel_Ever_Pharma_BIP_REOPTR.pdf

Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

AWA Pluvicto 2025

Wniosek o objęcie refundacją leku Pluvicto (lutetu [177Lu] wipiwotyd-tetraksetan) w programie lekowym: B.56. Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.33.2025. Data ukończenia: 24 lipca 2025 r.

Bilen 2025

Bilen MA, Lowentritt B, Khilfeh I, Rossi C, Du S, Kinkead F, Diaz L, Pilon D, Ellis L, Shore ND. Overall Survival with Apalutamide Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Adv Ther.* 2025 Jul;42(7):3437-3454. doi: 10.1007/s12325-025-03207-6.

Bray 2024

Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.

Brucker 2005

Brucker PS, Yost K, Cashy J, Webster K, Cella D. General population and cancer patient norms for the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Eval Health Prof.* 2005 Jun;28(2):192-211. doi: 10.1177/0163278705275341. Erratum in: *Eval Health Prof.* 2005 Sep;28(3):370.

Buelens 2018

Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, Verbeke S, Villeirs G, De Man K, Rottey S, Decaestecker K, Lumen N. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol.* 2018 Apr;36(4):158.e13-158.e20. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.009.

Burbridge 2020

Burbridge C, Randall JA, Lawson J, Symonds T, Dearden L, Lopez-Gitlitz A, Espina B, McQuarrie K. Understanding symptomatic experience, impact, and emotional response in recently diagnosed metastatic castration-resistant prostate cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer.* 2020 Jul;28(7):3093-3101. doi: 10.1007/s00520-019-05079-3.

Caffo 2018

Caffo O, Vecchia A, Kinspergher S, Rizzo M, Maines F. Aberrations of DNA Repair Pathways in Prostate Cancer: Future Implications for Clinical Practice? *Front Cell Dev Biol.* 2018 Sep 5;6:71. doi: 10.3389/fcell.2018.00071.

- Castro 2024** Castro E, Orji C, Ribbands A, Butcher J, Walley M. Homologous Recombination Repair Testing Patterns and Barriers in Metastatic Hormone-Sensitive and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe: A Real-World Survey. Poster HSD8. presented at: 2024 ISPOR US, May 5-8; 2024. Dostępne online pod adresem: https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2024/ispor24orjihsd8poster137565-pdf.pdf?sfvrsn=2d1ede35_0
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- Cheng 2019** Cheng HH, Sokolova AO, Schaeffer EM, Small EJ, Higano CS. Germline and Somatic Mutations in Prostate Cancer for the Clinician. J Natl Compr Canc Netw. 2019 May 1;17(5):515-521. doi: 10.6004/jnccn.2019.7307. Dostępne online pod adresem: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/5/article-p515.xml?content=pdf-7606>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ChPL Akeega 2025** 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.
- ChPL Erleada 2026** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada z dnia 12.02.2026 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erleada>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ChPL Keytruda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 17.11.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ChPL Nubeqa 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa z dnia 19.08.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ChPL Xtandi 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi z dnia 31.07.2025 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ChPL Zytiga 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga z dnia 16.10.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zytiga>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- Clarke 2022** Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Mototsugu Oya M, Shore N, Lored E, Procopio G, de Menezes J, Girotto G, Arslan C, Mehra N, Parnis F, Brown E, Schlürmann E, Joung JY, Sugimoto M, Virizuela JA, Emmenegger U, Navratil J, Buchschacher GL, Poehlein C, Harrington EA, Desai C, Kang J, Saad F. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evid 2022; 1 (9):
- Corsini 2023** Corsini C, Garmo H, Orrason AW, Gedeberg R, Stattin P, Westerberg M. Survival Trend in Individuals With De Novo Metastatic Prostate Cancer After the Introduction of Doublet Therapy. JAMA Netw Open. 2023 Oct 2;6(10):e2336604. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36604.
- Criscuolo 2019** Criscuolo D, Morra F, Giannella R, Cerrato A, Celetti A. Identification of Novel Biomarkers of Homologous Recombination Defect in DNA Repair to Predict Sensitivity of Prostate Cancer Cells to PARP-Inhibitors. Int J Mol Sci. 2019 Jun 25;20(12):3100. doi: 10.3390/ijms20123100.
- de Freitas 2019** de Freitas HM, Ito T, Hadi M, Al-Jassar G, Henry-Szatkowski M, Nafees B, Lloyd AJ. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete

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)

- Choice Experiment Among Men in Three European Countries. *Adv Ther.* 2019 Feb;36(2):318-332. doi: 10.1007/s12325-018-0861-3.
- de Velasco Oria de Rueda 2022** de Velasco Oria de Rueda G, Plata Bello AC, Landeira M, Mateo M, Anguita P, Pranzo A, Snijder R, Garnham A, Hernández I. Incidence, prevalence, and treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Spain: ECHOS study. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2022 Nov;46(9):557-564. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuroe.2022.02.009.
- Dhawan 2016** Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities. *Oncologist.* 2016 Aug;21(8):940-5. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0135. Epub 2016 Jun 17.
- EAU/EANM/ ES-TRO/ ESUR/ISUP/SIOG 2026** EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2026. ISBN 978-94-92671-32-5. Dostępne online pod adresem: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2026_2026-03-12-221052_zxex.pdf Data ostatniego dostępu: 13.03.2026 r.
- Eble 2004** Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. WHO classification 13 of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male 14 Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004, pp.159-216
- EMA 2015** EMA. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Condition Specific Guidance. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- EMA 2020** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2020 r. (draft, w trakcie aktualizacji). EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ESMO 2026** Fizazi K, Attard G, Azad AA, Baciarello G, Beltran H, Bjartell A, Blanchard P, Bossaert F, Castro E, Compérat E, de Bono J, Deschamps A, Efstathiou E, Emmett L, Fanti S, Fonteyne V, González-Del-Alba A, Gravis G, James ND, Kanesvaran R, McDermott RS, Mehra N, Parker C, Renard-Penna RM, Rubin MA, Saad F, Sweeney C, Tilki D, Tombal B, Tree AC, Walz J, Zilli T, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2026 Feb 10:S0923-7534(26)00042-6. doi: 10.1016/j.annonc.2026.01.015. Epub ahead of print.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics> Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- FDA Keytruda 2023** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. KEYTRUDA. Label Action Date: 11/21/2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=125514>

Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

- Finianos 2017** Finianos A, Gupta K, Clark B, Simmens SJ, Aragon-Ching JB. Characterization of Differences Between Prostate Cancer Patients Presenting With De Novo Versus Primary Progressive Metastatic Disease. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Aug 31:S1558-7673(17)30247-1. doi: 10.1016/j.clgc.2017.08.006.
- Freedland 2021** Freedland SJ, Ke X, Lafeuille MH, Romdhani H, Kinkead F, Lefebvre P, Petrilla A, Pulungan Z, Kim S, D'Andrea DM, Francis P, Ryan CJ. Identification of patients with metastatic castration-sensitive or metastatic castration-resistant prostate cancer using administrative health claims and laboratory data. *Curr Med Res Opin*. 2021 Apr;37(4):609-622. doi: 10.1080/03007995.2021.1879753.
- Gąska 2025** Gąska I, Czerw A, Pajewska M, Partyka O, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz A, Czerw N, Mękal D, Sygit K, Wojtyła-Blicharska K, Drobnik J, Pobrotyn P, Waśko-Czopnik D, Wiatkowski A, Marczak M, Czapla T, Bandurska E, Ciećko W, Grochans E, Cybulska AM, Schneider-Matyka D, Rachubińska K, Kozłowski R. Direct and Indirect Costs of Prostate Cancer: A Comprehensive Assessment of Economic and Social Impact. *Cancers (Basel)*. 2025 Oct 8;17(19):3257. doi: 10.3390/cancers17193257.
- GLOBOCAN 2022** GLOBOCAN. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2022. Dostępne online pod adresem: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables-prevalence?mode=population&cancers=27&populations=100_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_372_380_40_428_440_442_470_528_56_616_620_642_703_705_724_752&multiple_populations=1&types=2 Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- Hage Chehade 2025** Hage Chehade C, 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. *Clin Cancer Res*. 2025 Oct 1;31(19):4101-4109. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-25-1178.
- Hall 2019** Hall F, de Freitas HM, Kerr C, Ito T, Nafees B, Lloyd AJ, Penton J, Hadi M, Lanar S, Pham TP. Estimating utilities/disutilities for high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and treatment-related adverse events. *Qual Life Res*. 2019 May;28(5):1191-1199. doi: 10.1007/s11136-019-02117-9.
- HAS 2026** HAS. AKEEGA (niraparib/acétate d'abiraterone) - Cancer de la prostate. Décision d'accès précoce - Mis en ligne le 29 janv. 2026. Dostępne online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3840754/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- 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, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Humphrey 2016** Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-119.

- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ICD-11 2026** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 2026-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- JGP 2025** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostępne online pod adresem: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- Kappel 2022** Kappel C, Jiang DM, Wong B, Zhang T, Selvarajah S, Warner E, Hansen AR, Fallah-Rad N, Sacher AG, Stockley TL, Bedard PL, Sridhar SS. Comprehensive genomic profiling of treatment resistant metastatic castrate sensitive prostate cancer reveals high frequency of potential therapeutic targets. Clin Genitourin Cancer. 2022 Jun;20(3):278-284. doi: 10.1016/j.clgc.2022.02.004.
- Karim 2023** Karim S, Lowther J, Gyulay G, O'Sullivan D, Wallis CJD, Yip SM, Brenner DR, Boyne DJ, Cheung WY. A Real-World Evidence Study Using Alberta-Population-Based Data to Describe Treatment Patterns for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer Patients (AWARENESS). Curr Oncol. 2023 Sep 1;30(9):8149-8158. doi: 10.3390/curroncol30090591.
- Kaye 2024** Kaye DR, Khilfeh I, Muser E, Morrison L, Kinkead F, Lefebvre P, Pilon D, George DJ. Real-world economic burden associated with disease progression from metastatic castration-sensitive to castration-resistant prostate cancer on treatment in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2024 Jul;30(7):684-697. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.7.684.
- 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". Bruksela, dnia 19.4.2023 C(2023)2722 (final). Dostępne online pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230419158798/dec_158798_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- KRN 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- 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]
- Liu 2019** Liu J, Near A, Chiarappa JA, Wada K, Tse J, Burudpakdee C, Behl A, Ranganath R, Antonarakis ES. Clinical outcomes associated with pathogenic genomic instability mutations in prostate cancer: a retrospective analysis of US pharmacy and medical claims data. J Med Econ. 2019 Oct;22(10):1080-1087. doi: 10.1080/13696998.2019.1649267.

- MZ 18/12/2025** Obwieszczenie z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku.
- 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.
- NICE 2026** NICE. Niraparib with abiraterone acetate and prednisone for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [ID6595]. Awaiting development. Reference number: GID-TA11558. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11558>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- NCCN 5.2026** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 5.2026 – January 23, 2026.
- 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: 11.03.2026 r.
- Olmos 2025** Olmos D, Lorente D, Jambina A, Tello-Velasco D, Ovejero-Sánchez M, Gonzalez-Ginel I, Romero-Laorden N, Nunes-Carneiro D, Balongo M, Gutierrez-Pecharromán AM, Llácser 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, Rodríguez-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.
- Otwarte Dane 2025** Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 3 znaków). Zbiór danych. Opracowanie własne. Dostępne online pod adresem: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2556,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadczy>
Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- PCWG3 2016** Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18.
- Pierce 2024** Pierce EM, Jain R, Seebold R, Weiser J, Stevens A, Monga N, Bevans KB, Pagano MJ, Pascoe K. The emotional journey of patients and caregivers with genetic testing in mCRPC. *Clinical*

Posters From JADPRO Live 2024.” *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 1–39. 29 Jan. 2025, doi:10.6004/jadpro.2025.16.7.1

Dostępne online pod adresem: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11840327/>

Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

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

Polkinghorn 2013

Polkinghorn, William R et al. “Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers.” *Cancer discovery* vol. 3,11 (2013): 1245-53. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0172

PTOK/PTU 2024

Wysocki P, Chłosta P, Antoniewicz A et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja*. 2024;10(1):1–72. doi:10.5603/owpk_edu.92325. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/92325 Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

Sandhu 2023

Sandhu SK, Gotto G, Vera-Badillo FE, Byun SS, Cutuli HJ, Gomes AJPDS, Helissey C, Karsh LI, Peer A, Preto DD, Pu Y-S, Ravilla R, Roubaud G, Skoneczna IA, Kim W, Espina B, Withelder M, Urtishak K, Francis PSJ, Saad F. 1835P A prospective study to determine the prevalence of DNA repair defects in patients (pts) with advanced prostate cancer (PC). *Ann Oncol*. 2023; 34, S993. Dostępne online pod adresem: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)03620-7/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)03620-7/pdf) Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

SEER 2022

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Dostępne online pod adresem: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=66&data_type=1&graph_type=2&compareBy=stage&chk_stage_106=106&hdn_rate_type=1&hdn_sex=2&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1#resultsRegion0 Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.

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.

Sonnenblick 2015

Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr, Piccart M. An update on PARP inhibitors--moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jan;12(1):27-41. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.163.

Stock 2024

Stock SR, Burns MT, Waller J, De Hoedt AM, Parrish JA, Ghate S, Kim J, Shui IM, Freedland SJ. Racial and Ethnic Differences in Prostate Cancer Epidemiology Across Disease States in the VA. *JAMA Netw Open*. 2024 Nov 4;7(11):e2445505. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.45505.

Stroomberg 2024

Stroomberg HV, Helgstrand JT, Brasso K, Larsen SB, Røder A. Epidemiology of men with synchronous metastatic prostate cancer diagnosis - A nationwide 26-year temporal analysis. *Eur J Cancer*. 2024 Dec;213:115110. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115110.

- Svensson 2021** Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, Stattin P. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol*. 2021 Feb;55(1):1-8. doi: 10.1080/21681805.2020.1851762.
- 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 Mar 29;14(1):51. doi: 10.1186/s13045-021-01061-x.
- 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.
- Wenzel 2024** Wenzel M, Hoeh B, Kopf P, Siech C, Humke C, Würnschimmel C, Steuber T, Graefen M, Preisser F, Traumann M, Banek S, Kluth LA, Chun FK, Mandel P. Impact of time to metastatic disease onset and extent of disease volume across metastatic hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol*. 2024 Nov;42(11):371.e11-371.e18. doi: 10.1016/j.urolonc.2024.06.016
- Wenzel 2025** Wenzel M, Hoeh B, Koll F, Humke C, Fassl A, Reis H, Wild P, Steuber T, Graefen M, Tilki D, Traumann M, Banek S, Chun FKH, Mandel P. Impact of homologous recombination repair/BRCA gene alterations on survival in a real-world setting of metastatic prostate cancer. *BJU Int*. 2025 Jan;135(1):117-124. doi: 10.1111/bju.16462.
- Wlin 2025** Wlin D, Burbage S, Rossi C, Khilfeh, I., Diaz, L., Wang, Y., ... Bilen, M. A. (2025). PD13-10 Real-world time-to-next-treatment and time-to-castration-resistance among patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer using androgen-receptor pathway inhibitors with and without homologous recombination repair alterations. *Journal of Urology*, 213(5S), e509. <https://doi.org/10.1097/01.JU.0001109880.25183.6b.10> (Original work published May 1, 2025). Dostępne online pod adresem: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/01.JU.0001109880.25183.6b.10> Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 r.
- ZUS 2025** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx> Data ostatniego dostępu: 11.03.2026 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)