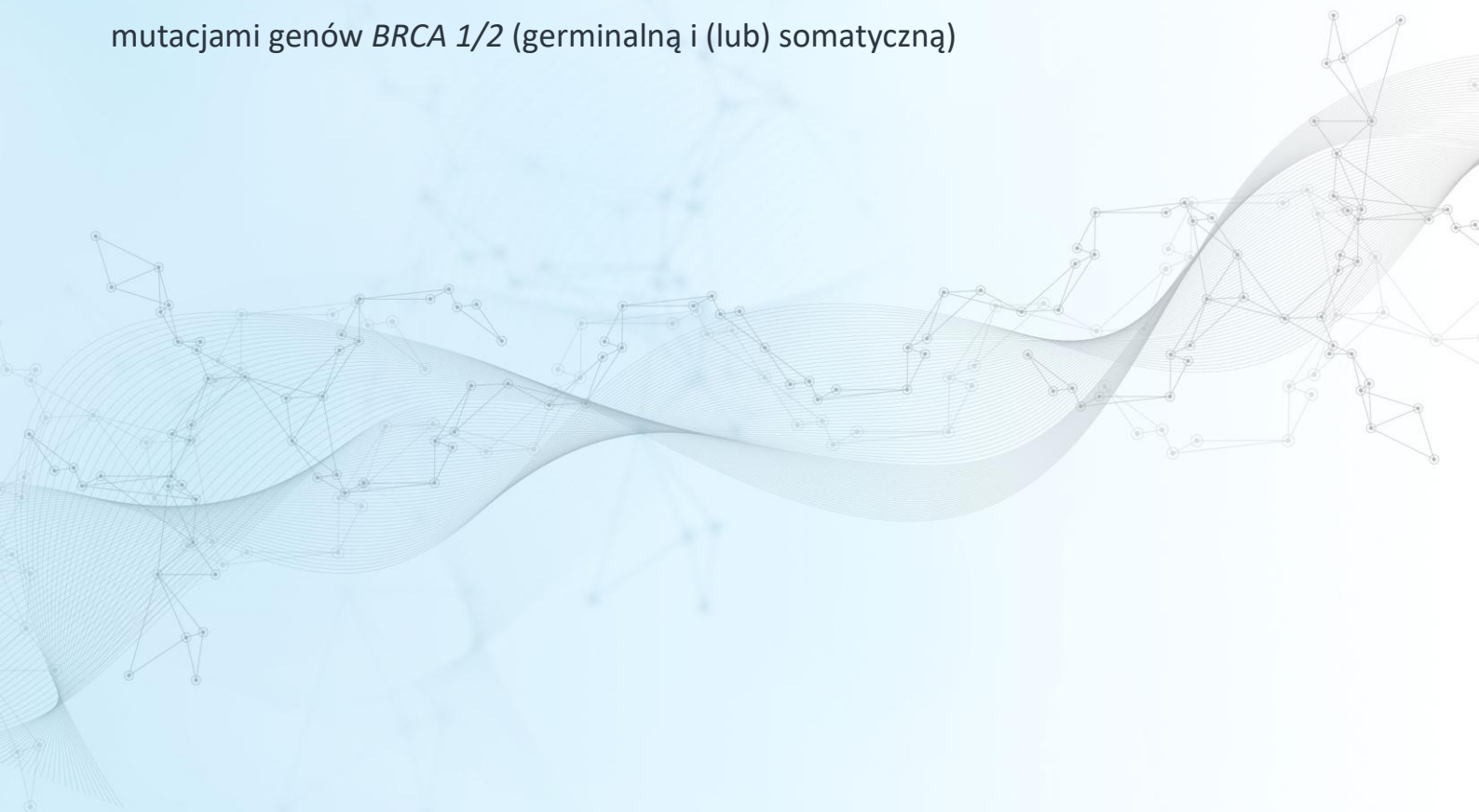


Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań – Załącznik 1

Akeega (niraparib + 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
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Spis treści

1	Uwagi do całości analiz.....	5
1.1	Uwaga 1.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	5
1.2	Uwaga 2.....	5
1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	5
2	Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji	6
2.1	Uwaga 3.....	6
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	6
2.2	Uwaga 4.....	8
2.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	8
3	Uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL).....	14
3.1	Uwaga 5.....	14
3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	14
3.2	Uwaga 6.....	14
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	15
3.3	Uwaga 7.....	19
3.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	19
3.3.1.1	TITAN	19
3.3.1.2	LATITUDE	21
3.3.1.3	STAMPEDE	23
3.3.1.4	CHAARTED	26
3.3.1.5	GETUG-AFU 15.....	27
3.3.1.6	ARCHES	29
3.3.1.7	ENZAMET	30
3.3.1.8	HORRAD.....	32
3.3.1.9	ARASENS	34
3.3.1.10	PEACE-1	35
3.3.1.11	ARANOTE	37
3.4	Uwaga 8.....	39
3.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	39
3.5	Uwaga 9.....	40

3.5.1	Odpowiedź wnioskodawcy	40
4	Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE)	43
4.1	Uwaga 10	43
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	44
4.2	Uwaga 11	46
4.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	46
5	Uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA)	46
5.1	Uwaga 12	46
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	47
5.2	Uwaga 13	47
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	48
6	Uwagi dotyczące wskazania źródeł danych	48
6.1	Uwaga 14	48
6.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	48
7	Dodatkowe prośby	49
7.1	Prośba 1	49
7.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	49
	Piśmiennictwo	57

1 Uwagi do całości analiz

1.1 Uwaga 1

Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach farmakoekonomicznych wszystkich zapisów dotyczących leku Akeega pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Proszę również o aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę wyjaśniamy, że w przedłożonych analizach odnoszono się do zapisów dotyczących leku Akeega pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego. W dalszej części dokumentu oraz stosownych załącznikach przedstawiono aktualizację analiz względem Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

1.2 Uwaga 2

Zwracam się z uprzejmą prośbą o doprecyzowanie zakresu wnioskowanego wskazania produktu leczniczego Akeega w kontekście jego zastosowania w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego. Zgodnie z obowiązującymi zapisami ChPL, produkt leczniczy Akeega jest wskazany 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 mutacji genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną). Jednocześnie w kryteriach kwalifikacji do leczenia, przedstawionych w projekcie uzgodnionego programu lekowego nie wskazano wymogu potwierdzenia obecności mutacji BRCA 1/2. W związku z powyższym proszę o przedstawienie stosownych wyjaśnień.

1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższego pragniemy zauważyć, że brzmienie wnioskowanego wskazania odpowiada zakresowi wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Akeega do leczenia mHSPC i zapisom wskazania refundacyjnego zaakceptowanym przez Wnioskodawcę w programie lekowym uzgodnionym

w Ministerstwie Zdrowia. Przedłożone analizy w sposób bezpośredni odnoszą się więc do populacji z potwierdzoną mutacją genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną).

2 Uwagi dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji

2.1 Uwaga 3

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii, które mogą być zastosowane w danym stanie klinicznym. Zgodnie z obowiązującym od 1 lipca 2026 r. programem lekowym B.56 „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD–10: C61)”, zakres dostępnych opcji terapeutycznych został rozszerzony o darolutamid stosowany w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. Tym samym zwracam się z prośbą o uzupełnienie wszystkich analiz o ww. technologię w zakresie terapii opcjonalnych i dostosowanie ich tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów. Powyższe wydaje się niezbędne do przeprowadzenia rzetelnej oceny oraz wiarygodnego wnioskowania na rzecz wydania rekomendacji Prezesa Agencji, w zakresie zasadności.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższej prośby dokonano stosowanego uzupełnienia analiz o porównanie z komparatorem objętym refundacją po dacie złożenia wniosku tj. darolutamidem stosowanym w skojarzeniu z deprywacją androgenową. Uzupełnienia te przedstawiono w **Załączniku 2.**, gdzie opisano wyniki metaanalizy sieciowej (NMA), w ramach której porównywano NIR+AAP+ADT vs zdefiniowane komparatory, w tym darolutamidem stosowanym w skojarzeniu z deprywacją androgenową. Poniżej przedstawiamy zaktualizowany schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P, z ang. <i>Population</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
		[REDACTED]
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)		

2.2 Uwaga 4

Przegląd systematyczny był aktualny na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czas jaki upłynął pomiędzy datą ostatniej aktualizacji wyszukiwania (marzec 2026 r.) a datą weryfikacji analiz, zwracam się z prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku np. AUA 20261, IQWiG 20262.

2.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą prośbę przedstawiamy aktualizację wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej (z dnia 11.08.2026 r.) oraz wytycznych refundacyjnych (z dnia 12.08.2026 r.). Odnalezione dokumenty nie wpływają na wnioskowanie przedstawione w analizach, potwierdzając jednocześnie, że oceniana interwencja stanowi rekomendowane postępowanie terapeutyczne u chorych na mHSPC ze zmianami HRR/ mutacjami *BRCA1/2*.

Tabela 2. Szczegółowe rekomendacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Wytyczne międzynarodowe	
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)	- 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]. - 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 stosować 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 stosować 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 stosować 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 one kwalifikować się do dołączenia niraparybu do terapii ADT wraz z abirateronem w przypadku choroby w stadium M1 (przerzutowym) [słabe zalecenie]. - Należy stosować 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].
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2026 r. (NCCN 6.2026)	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 BRCA2) [2B]; - Metachroniczne przerzuty <i>low-volume</i>: - ADT z jednym z następujących: preferowane: abirateron [1]; apalutamid [1]; enzalutamid [1]; inne zalecane: darolutamid [2B] LUB - ADT z: użyteczne w niektórych sytuacjach klinicznych: niraparyb + abirateron (wyłącznie w przypadku mutacji BRCA2) [2B];

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Wytoczne pan- elu ekspertów <i>Bridging the Gaps (BTG) in Prostate Cancer z 2026 r. (BTG 2026)</i>	Leczenie HSPC <i>high-volume</i> M1 • Synchroniczne lub metachroniczne przerzuty <i>high-volume</i> ◦ ADT z jednym z następujących: preferowane: abirateron [1]; apalutamid [1]; enzalutamid [1]; inne zalecane: darolutamid [2A] LUB ◦ ADT z: użyteczne w niektórych sytuacjach klinicznych: niraparyb + abirateron (wyłącznie w przypadku mutacji <i>BRCA2</i>) [2A]; Pomimo znaczących postępów w opcjach terapeutycznych w mHSPC, istotny odsetek pacjentów nadal otrzymuje w praktyce klinicznej monoterapię ADT, co nie spełnia ustalonych standardów opieki i stanowi istotną lukę w optymalnym postępowaniu z pacjentem. Inhibitor szlaku receptora androgenowego (ARPI; np. abirateron, apalutamid i enzalutamid) w skojarzeniu z ADT jest uważany za minimalny standard opieki w mHSPC o wysokiej masie choroby, ponieważ wiele badań wykazało poprawę przeżycia całkowitego (OS) po dodaniu ARPI do ADT. Darolutamid został niedawno zatwierdzony przez FDA w skojarzeniu z ADT w mHSPC na podstawie badania <i>ARANOTE</i> (NCT04736199), które wykazało poprawę przeżycia wolnego od progresji radiograficznej lub zgonu (rPFS) o 46% w porównaniu z placebo plus ADT. Terapie potrójne złożone z ARPI, ADT i docetakselu wykazały opóźnienie progresji choroby oraz poprawę OS w porównaniu z terapią podwójną ADT-docetaksel w badaniach <i>PEACE-1</i> (NCT01957436) oraz <i>ARASENS</i> (NCT02799602). Jednak toksyczność schematu potrójnego jest wyższa, a większość pacjentów w obu badaniach miała chorobę wysokiego ryzyka, synchroniczną. Wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sugerują, że terapia potrójna może być preferowana w chorobie synchronicznej o wysokiej masie, natomiast terapia podwójna ARPI-ADT może być bardziej odpowiednia w chorobie metachronicznej o niskiej masie (w tej populacji nie zaobserwowano korzyści w zakresie OS z terapii potrójnej). Ponadto toksyczność związana z leczeniem należy rozpatrywać w kontekście oczekiwanej długości życia pacjenta i jakości życia. Panelisci zwrócili również uwagę, że dodatkowo korzyść z dołączenia docetakselu do ADT i ARPI pozostaje niejasna; trwające badania <i>CCTG-SWOG Triple Switch</i> (NCT06592924) oraz Alliance <i>ASPIRE</i> (NCT06931340) porównują docetaksel, ADT i ARPI z ADT plus ARPI u pacjentów z mHSPC. Choć stosowanie ARPI w praktyce klinicznej wzrosło w ostatnich latach, według danych z praktyki klinicznej nadal jest ono suboptymalne i różni się znacząco w zależności od wieku pacjenta, chorób współistniejących, masy przerzutowej, regionu geograficznego oraz ośrodka leczącego. Panelisci zwrócili także uwagę, że nadal pozostają otwarte pytania dotyczące roli PSMA-PET w definiowaniu choroby o wysokiej masie oraz znaczenia docetakselu w kontekście wchodzących do praktyki klinicznej nowszych terapii w mHSPC (np. inhibitorów PARP i/lub lutetu-177 [177Lu]-PSMA-617).
	Personalizacja leczenia z wykorzystaniem biomarkerów i badań genomowych • Choć czynniki kliniczne, takie jak masa choroby oraz moment jej wystąpienia (choroba <i>de novo</i> vs. metachroniczna), są obecnie wykorzystywane do wyboru leczenia systemowego, biomarkery mogłyby pomóc w usprawnieniu selekcji terapii w mHSPC. Pierwsza analiza interim z badania <i>AMPLITUDE</i> (NCT04497844) wykazała poprawę rPFS oraz czasu do progresji objawowej po dodaniu niraparybu (w porównaniu z placebo) do abirateronu i prednizonu u pacjentów z mHSPC z zaburzeniami HRR (dane dotyczące OS były w momencie analizy niedojrzałe). Zdaniem panelistów BTG wyniki te sugerują potencjał wykorzystania statusu HRR do selekcji pacjentów do leczenia opartego na inhibitorach PARP, jednak konieczne są dodatkowe badania kliniczne oparte na biomarkerach, aby określić jego przydatność w praktyce klinicznej. Dane z praktyki klinicznej wskazują, że odsetek wykonywanych badań genetycznych linii zarodkowej i nowotworu jest niski, a większość poddających się celowanemu leczeniu zaburzeń w genach HRR jest po raz pierwszy identyfikowana dopiero na etapie mCRPC. Może to wynikać z kilku czynników, w tym zróżnicowanej wiedzy klinicystów na temat wytycznych dotyczących testowania, niewystarczającego przeszkolenia w zakresie genetyki klinicznej, ograniczonego czasu wizyty na poradnictwo genetyczne, złożonego procesu zlecania badań, obaw pacjentów dotyczących kosztów oraz niejasności co do tego, który specjalista powinien zlecać badanie. • Klinicyści powinni zaoferować ADT z wykorzystaniem agonistów lub antagonistów LHRH albo kastrację chirurgiczną u chorych na mHSPC [Silna rekomendacja; Poziom dowódów: B] (AUA 2023, AUA/SUO 2026).

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
(AUA) z 2023 r. i 2026 r. (AUA 2023, AUA/SUO 2026)	- Większości chorych na mHSPC klinicyści powinni zaoferować ADT w skojarzeniu z leczeniem ukierunkowanym na szlak androgenowy (octan abirateronu z prednizonem, apalutamid, enzalutamid lub darolutamid) [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: A] (AUA/SUO 2026). - U wybranych chorych na mHSPC klinicyści powinni zaoferować ADT w skojarzeniu z docetakselem oraz albo octanem abirateronu z prednizonem, albo darolutamidem [Silna rekomendacja; Poziom dowodów: [Abirateron] A / [Darolutamid] B] (AUA/SUO 2026). - U wybranych chorych na mHSPC klinicyści mogą zaoferować pierwotną radioterapię prostaty w skojarzeniu z ADT z/bez ARPI [Rekomendacja warunkowa; Poziom dowodów: C] (AUA/SUO 2026). - 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 dowodów: A] (AUA 2023, AUA/SUO 2026). Klinicyści mogą oferować skojarzenie niraparybu, ADT i abirateronu chorych na mHSPC z HRR [Opinia ekspertów] (AUA/SUO 2026).
Canadian Urological Association-Canadian Uro-oncology Group (CUA-CUOG) z 2025 r. (CUA-CUOG 2025)	- Octan abirateronu (1000 mg dziennie) z prednizonem (5 mg dziennie) w skojarzeniu z ADT jest opcją terapeutyczną dla pacjentów z mCNPC spełniających co najmniej dwa z trzech kryteriów: wynik Gleasona ≥ 8, obecność ≥ 3 zmian w scyntygrafii kości lub obecność mierzalnych przerzutów trzewnych [poziom dowodów 1, silna rekomendacja]. - Octan abirateronu (1000 mg dziennie) z prednizonem (5 mg dziennie) w skojarzeniu z ADT może być rozważany u pacjentów z mCNPC o niskiej masie nowotworu [poziom dowodów 3, słaba rekomendacja]. - Enzalutamid (160 mg/dobę) jest opcją terapeutyczną w mCNPC/mHSPC niezależnie od masy choroby [poziom dowodów 1, silna rekomendacja]. - Enzalutamid może być rozważany u pacjentów z mHSPC wcześniej leczonych chemioterapią docetakselem (zastosowanie sekwencyjne) [poziom dowodów 1, słaba rekomendacja]. - Apalutamid (240 mg) jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z mCNPC/mHSPC niezależnie od masy choroby [poziom dowodów 1, silna rekomendacja]. - Darolutamid (600 mg dwa razy dziennie) jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z mCNPC/mHSPC niezależnie od masy choroby [poziom dowodów 1, umiarkowana rekomendacja]. - U pacjentów, którzy mogą bezpiecznie tolerować docetaksel i u których zastosowanie docetakselu uznaje się za odpowiednie, schemat potrójny (docetaksel plus inhibitor szlaku receptora androgenowego [ARPI] oraz ADT) powinien być opcją terapeutyczną, a nie sam docetaksel z ADT [poziom dowodów 1, silna rekomendacja]. - Octan abirateronu z prednizonem w skojarzeniu z ADT i docetakselem jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z mCNPC/mHSPC o wysokiej masie choroby [poziom dowodów 1, silna rekomendacja]. - Octan abirateronu z prednizonem w skojarzeniu z docetakselem może być rozważany u mężczyzn z mCNPC/mHSPC o niskiej masie choroby (poziom dowodów 3, słaba rekomendacja). - Chociaż skojarzenie docetakselu i ADT jest skutecznym leczeniem, dodanie ARPI poprawia wyniki leczenia, dlatego terapia potrójna powinna być stosowana, gdy rozważane jest leczenie docetakselem w mCNPC/mHSPC [poziom 1, silna rekomendacja]. - Darolutamid w skojarzeniu z ADT i docetakselem jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z mCNPC/mHSPC niezależnie od masy choroby [poziom dowodów 1, silna rekomendacja]. - Enzalutamid w skojarzeniu z ADT i docetakselem jest opcją terapeutyczną dla mężczyzn z mCNPC/mHSPC z przerzutami synchronicznymi (<i>de novo</i>) [poziom dowodów 2, słaba rekomendacja].

Dane dotyczące zakończonych ocen HTA dot. zasadności finansowania leku Akeega w leczeniu mHSPC opublikowano na portalu IQWiG (IQWiG 2026), jednak ostateczna decyzja należy do G-BA, które nie wydało jeszcze rekomendacji (G-BA 2026). Dodatkowo odnaleziono informacje o rozpoczęciu takiej oceny przez CDA-AMC/CADTH (CDA-AMC/CADTH 2026), NCPE (NCPE 2026) i NICE (NICE 2026) oraz

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)

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).

Tabela 3. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Akeega w leczeniu mHSPC.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	2026	Nie odnotowano dodatkowej korzyści klinicznej	Ostateczną decyzję dot. zakresu dodatkowych korzyści podejmuje G-BA; wydanie decyzji jest planowane na początek września 2026 r. (G-BA 2026).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2026	Odmowa przyznania wcześniejszego dostępu.	
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	–	–	Publikacja rekomendacji została zaplanowana na listopad 20206 r. (CDA-AMC/CADTH 2026).
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	–	–	Zalecono wykonanie pełnej oceny farmakoekonomicznej. Nie jest znana data wydania ostatecznej rekomendacji (NCPE 2026).
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	–	–	Planowane jest rozpoczęcie oceny (NICE 2026).
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	–	–	–
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	–	–	–
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	–	–	–

Ekspersi niemieckiego IQWiG oceniali lek 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). W ramach wniosku oceniano tą terapię w porównaniu z jedną z czterech alternatyw terapeutycznych: apalutamid + ADT, enzalutamid + ADT, octan abirateronu +

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)

prednizon/prednizolon + ADT (wyłącznie dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka), lub darolutamid + docetaksel + ADT. Wnioskodawca przedłożył wyniki oceny w porównaniu do skojarzenia octan abirateronu + prednizon + ADT, co automatycznie zawężyło ocenianą populację wyłącznie do pacjentów z nowo zdiagnozowanym mHSPC wysokiego ryzyka (obejmujących zgodnie z definicją: rozpoznanie w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją oraz obecność ≥ 2 z 3 kryteriów: wynik Gleasona ≥ 8 , ≥ 3 zmiany w scyntygrafii kości, mierzalne przerzuty trzewne). W efekcie badanie *AMPLITUDE*, na którym oparto ocenę, dostarczyło danych tylko dla wąskiej podpopulacji 58 vs. 50 pacjentów (spośród 696 losowo przydzielonych pacjentów z mutacjami HRR ogółem). Eksperti IQWiG zwracali uwagę na niepewność co do dokładnych kryteriów, na podstawie których Wnioskodawca wyodrębnił tę podpopulację „wysokiego ryzyka” z pełnej populacji badania. Dla pozostałych pacjentów w ramach wskazania (tj. bez cechy „nowo zdiagnozowany, wysokie ryzyko”) Wnioskodawca nie przedstawił żadnych danych. W oparciu o te dane w opinii IQWiG dodatkowa korzyść (z niem. *zusatznutzen*) nie jest udowodniona dla chorych na nowo zdiagnozowanego mHSPC wysokiego ryzyka i mutacjami *BRCA1/2*, jak również dla wszystkich pozostałych pacjentów w ramach wskazania (*IQWiG 2026*). Ostateczną decyzję dot. zakresu dodatkowych korzyści podejmuje G-BA; wydanie decyzji jest planowane na początek września 2026 r. (*G-BA 2026*).

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 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 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).

3 Uwagi dotyczące analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 5

AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie przedstawiono wskaźników epidemiologicznych dotyczących schorzenia stanowiącego wnioskowane wskazanie, tj. wskaźnik zapadalności i chorobowości. Jednocześnie nie wskazano, czy przeprowadzono przegląd dostępnego piśmiennictwa w tym zakresie ani nie przedstawiono wyjaśnienia dotyczącego braku identyfikacji takich danych.

3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę pragniemy zauważyć, że na stronie 19/161 przedłożonego APD zamieszczono informację o przeprowadzonym przeglądzie, w wyniku którego nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej dla leku Akeega. Jednocześnie w dalszej części APD przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące populacji zbliżonej do wnioskowanej (dotyczące zachorowalności i umieralności z powodu raka gruczołu krokowego [PC], częstości występowania mHSPC wśród chorych na PC oraz częstości stwierdzania mutacji *BRCA 1/2*).

3.2 Uwaga 6

AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie przedstawiono opisu wszystkich uwzględnionych komparatorów.

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odniesieniu do powyższej uwagi pragniemy zaznaczyć, że w Rozdziale 10.2 przedłożonego APD przedstawiono opis komparatorów w oparciu o ChPL odpowiednio dla produktów leczniczych Erleada, Nubeqa, Xtandi i Zytiga, w których przedstawiono informacje odnoszące się do odpowiednio apalutamidu w monoterapii (APA) + ADT, darolutamidu (DAR) w skojarzeniu z docetakselem + ADT, enzalutamidu w monoterapii (ENZ) + ADT i octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (AAP) + ADT, dawkowanych zgodnie z aktualną ChPL. Poniżej zamieszczamy dodatkowo uzupełnienie dotyczące DAR stosowanego w skojarzeniu z deprywacją androgenową (tj. opis komparatora objętego refundacją po dacie złożenia wniosku).

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

Tabela 4. Opis komparatora – darolutamid (DAR) stosowany w skojarzeniu z deprywacją androgenową.

Opis komparatora- darolutamid	
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 marca 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 października 2024 r. 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

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

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.

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 szczurom 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C 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

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 nielineowość

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 C_{max} 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 C_{max} 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 hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z deprywacją androgenową (patrz punkt 5.1 ChPL);
- z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) w skojarzeniu z docetakselem i deprywacją androgenową (patrz punkt 5.1 ChPL).

Dawkowanie**Dawkowanie i sposób podawania**

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 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).

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

Opis komparatora- darolutamid	
	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 <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). <i>Zaburzenia czynności nerek</i> 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). <i>Zaburzenia czynności wątroby</i> 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). <i>Dzieci i młodzież</i> 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).
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).
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Istniejące choroby układu krążenia Z badań klinicznych wyłączone 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

Opis komparatora- darolutamid	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	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 odstępn QT U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT, oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstępn 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.
	Leczenie powinien rozpoczynać i prowadzić lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu raka gruczołu krokowego.

3.3 Uwaga 7

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Proszę o przedstawienie w formie tabelarycznej szczegółowej charakterystyki wszystkich badań włączonych do NMA, w tym informacji dotyczących projektu badania, kryteriów włączenia i wyłączenia oraz charakterystyki pacjentów.

3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe charakterystyki wszystkich badań włączonych do NMA.

3.3.1.1 TITAN

Tabela 5. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TITAN.

TITAN (NCT02489318; publikacje: <i>Chi 2019</i> , <i>Chi 2021</i> ; dane wejściowe do NMA za: <i>Chi 2019</i> oraz CSR)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo
Zaślepienie	Podwójne (pacjenci, badacze, personel ośrodków i zespół sponsora nie znali kodów randomizacji)

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)

TITAN (NCT02489318; publikacje: <i>Chi 2019</i> , <i>Chi 2021</i> ; dane wejściowe do NMA za: <i>Chi 2019</i> oraz CSR)							
Skala Jadad ¹	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A				
Liczba ośrodków	260 ośrodków w 23 krajach	Sponsor	Janssen Research & Development				
Okres realizacji	2015–2017 (randomizacja: 15.12.2015–25.07.2017)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Niskie				
Okres obserwacji	Mediana 22,7 mies. (analiza pierwotna rPFS; <i>Chi 2019</i>) oraz 44,0 mies. (końcowa analiza OS; <i>Chi 2021</i>)						
Oszacowanie wielkości próby	Dla rPFS przyjęto założenia pozwalające wykryć HR = 0,67 przy dwustronnym poziomie istotności 0,005. Dla końcowej analizy OS wymagane było wystąpienie 410 zgonów, co zapewniało ok. 80% mocy w wykrywaniu HR = 0,75 (dwustronny poziom istotności 0,045). Zaplanowano dwie analizy <i>interim</i> dla OS.						
Punkty końcowe	Punkty końcowe wykorzystane w NMA: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji radiograficznej (rPFS) w ocenie badacza – oba stanowiły współrzędne pierwszorzędowe punkty końcowe badania. Drugorzędowe punkty końcowe (testowane hierarchicznie): czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, czas do progresji bólu, czas do przewlekłego stosowania opioidów, czas do wystąpienia zdarzenia kostnego.						
Interwencja i komparatory							
Interwencja: APA+ADT – apalutamid 240 mg raz na dobę, p.o., w skojarzeniu z ADT; N = 525 Komparator: ADT+PBO – dopasowane placebo raz na dobę, p.o., w skojarzeniu z ADT; N = 527 Leczenie kontynuowano do progresji choroby albo wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Po odślepieniu badania (styczeń 2019) pacjentom z grupy kontrolnej umożliwiono przejście na apalutamid (<i>cross-over</i>).							
Populacja							
Kryteria włączenia	Dorośli mężczyźni; potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego; choroba przerzutowa udokumentowana ≥1 zmianą w kościach w scyntygrafii; ECOG 0–1; dopuszczalne ≤6 cykli docetakselu (ostatnia dawka ≤2 mies. przed randomizacją, z utrzymaną odpowiedzią); ≤1 kurs radioterapii lub leczenia chirurgicznego; ADT ≤6 miesięcy przed randomizacją						
Kryteria wykluczenia	Rak drobnokomórkowy, przewodowy lub neuroendokryny gruczołu krokowego; rozpoznane przerzuty do mózgu; przerzuty wyłącznie do węzłów chłonnych albo wyłącznie trzewne; inny nowotwór złośliwy w ciągu ≤5 lat (z wyjątkami); wcześniejsze antyandrogeny nowej generacji, inhibitory CYP17, immunoterapia lub radiofarmaceutyki; napady drgawkowe w wywiadzie albo leki obniżające próg drgawkowy						
Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	APA+ADT (N = 525)	69 (45–94)	5,97 (0–2682)	62,5%	33,1%	78,3%	61,9%
	ADT+PBO (N =527)	68 (43–90)	4,02 (0–2229)	66,0%	32,1%	83,7%	63,6%
Przeływ chorych	Randomizacja w okresie 15.12.2015–25.07.2017; łącznie randomizowano 1052 pacjentów. Liczby pacjentów poddanych skryningowi nie raportowano w publikacji.						
	Ramię		Randomizowani, n		Analiza skuteczności, n		
	APA+ADT		525		525 (ITT)		
ADT+PBO		527		527 (ITT)			

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

TITAN (NCT02489318; publikacje: <i>Chi 2019</i> , <i>Chi 2021</i> ; dane wejściowe do NMA za: <i>Chi 2019</i> oraz CSR)				
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej				
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	APA+ADT vs ADT	<i>Chi 2019</i> / CSR	44,0	0,651 (0,534; 0,793)
rPFS (ocena badacza)	APA+ADT vs ADT	<i>Chi 2019</i> / CSR	22,7	0,484 (0,391; 0,600)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	APA+ADT vs ADT	<i>Chi 2019</i> / CSR	22,7	0,484 (0,391; 0,600)
Uwagi				
Badanie stanowiło źródło danych dla porównania APA+ADT vs ADT, zarówno w analizie OS, jak i rPFS (oraz w wariancie analizy wrażliwości opartym na PFS).				
Wartość HR dla OS wykorzystana w NMA (0,651) pochodzi z analizy <i>interim</i> przy medianie obserwacji 44,0 mies.; w publikacji <i>Chi 2021</i> przedstawiono końcową analizę OS po 405 zdarzeniach, z uwzględnieniem 39,5% pacjentów z grupy placebo, którzy przeszli na apalutamid.				
Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.				

3.3.1.2 LATITUDE

Tabela 6. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania LATITUDE.

LATITUDE (NCT01715285; publikacje: <i>Fizazi 2017</i> , <i>Fizazi 2019</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo (podwójne placebo)		
Zaślepienie	Podwójne (pacjenci i badacze)		
Skala Jadad ¹	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	235 ośrodków w 34 krajach (Europa, region Azji i Pacyfiku, Ameryka Łacińska, Kanada)	Sponsor	Janssen Research & Development
Okres realizacji	2013–2014 (randomizacja: 12.02.2013–11.12.2014)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Niskie
Okres obserwacji	Mediana 30,4 mies. (planowana analiza <i>interim</i> , po 406 zgonach)		
Oszacowanie wielkości próby	Do analizy końcowej wymagana była liczba zdarzeń pozwalająca wykryć HR = 0,81 przy dwustronnym poziomie istotności 0,049, z mocą statystyczną 85%. Randomizację stratyfikowano względem obecności mierzalnych zmian trzewnych oraz stanu sprawności ECOG (0–1 vs 2).		
Punkty końcowe	Punkty końcowe wykorzystane w NMA: OS oraz rPFS w ocenie badacza – oba stanowiły współrzędne pierwszorzędowe punkty końcowe badania. Drugorzędowe punkty końcowe: czas do wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego, czas do progresji bólu, czas do kolejnej terapii, czas do rozpoczęcia chemioterapii, czas do progresji PSA.		

LATITUDE (NCT01715285; publikacje: Fizazi 2017, Fizazi 2019)

Interwencja i komparatory

Interwencja: AAP+ADT – octan abirateronu 1000 mg raz na dobę (4 tabletki po 250 mg) + prednizon 5 mg/dobę, w skojarzeniu z ADT; N = 597

Komparator: ADT+PBO – podwójne placebo (dla octanu abirateronu i prednizonu) w skojarzeniu z ADT; N = 602

Octan abirateronu podawano co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem albo 2 godziny po posiłku.

Populacja

Kryteria włączenia

Wiek ≥ 18 lat; nowo rozpoznany (≤ 3 mies. przed randomizacją) gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami, bez różnicowania neuroendokrynnego ani histologii drobnokomórkowej; ≥ 2 z 3 czynników wysokiego ryzyka: wynik w skali Gleasona ≥ 8 , ≥ 3 zmiany w scyntygrafii kości, mierzalne przerzuty trzewne (poza węzłami chłonnymi); ECOG 0–2; prawidłowe parametry hematologiczne, wątrobowe i nerkowe

Kryteria wykluczenia

Wcześniejsza farmakoterapia, radioterapia lub leczenie chirurgiczne z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego (dopuszczalne ≤ 3 mies. ADT oraz jeden kurs radioterapii/zabiegu paliatywnego ≥ 28 dni przed cyklem 1); rak drobnokomórkowy gruczołu krokowego; rozpoznane przerzuty do mózgu; czynne zakażenie albo inny stan stanowiący przeciwwskazanie do prednizonu; przewlekłe schorzenie wymagające dawki kortykosteroidu wyższej niż 5 mg prednizonu na dobę

Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason < 8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	AAP+ADT (N = 597)	68 (38–89)	25,43 (0–8775,9)	55,0%	2,2%	100%	bd.
	ADT+PBO (N = 602)	67 (33–92)	23,05 (0,1–8889,6)	55,0%	2,7%	100%	bd.

Randomizacja w okresie 12.02.2013–11.12.2014; łącznie randomizowano 1199 pacjentów. Liczby pacjentów poddanych skryningowi nie raportowano w publikacji.

Przebieg chorych

Ramię	Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
AAP+ADT	597	597 (ITT)
ADT+PBO	602	602 (ITT)

Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	AAP+ADT vs ADT	<i>Fizazi 2017</i>	30,4	0,620 (0,510; 0,760)
rPFS (ocena badacza)	AAP+ADT vs ADT	<i>Fizazi 2017</i>	30,4	0,470 (0,390; 0,550)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	AAP+ADT vs ADT	<i>Fizazi 2017</i>	30,4	0,470 (0,390; 0,550)

LATITUDE (NCT01715285; publikacje: *Fizazi 2017, Fizazi 2019*)

Uwagi

Badanie stanowiło jedno z dwóch źródeł danych dla porównania AAP+ADT vs ADT (obok ramienia G badania *STAMPEDE*). Populacja badania była ograniczona do chorych wysokiego ryzyka (≥ 2 z 3 predefiniowanych czynników), co stanowi źródło heterogeniczności klinicznej względem pozostałych badań w sieci; znajduje to odzwierciedlenie m.in. w bardzo niskim odsetku pacjentów z wynikiem w skali Gleasona < 8 (2,2–2,7%).

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (*NMA 2026*). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.3.1.3 STAMPEDE

Tabela 7. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *STAMPEDE*.

STAMPEDE (NCT00268476; publikacje: *James 2016, James 2017, Sydes 2018, Parker 2018, Hoyle 2019, Clarke 2019*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna II/III fazy o adaptacyjnym, wieloramiennym i wielostopniowym schemacie (<i>multi-arm, multi-stage</i>); łącznie 12 ramion (11 ramion eksperymentalnych oraz ramię kontrolne)		
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte)		
Skala Jadad ¹	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wielka Brytania (111 ośrodków) oraz Szwajcaria (5 ośrodków)	Sponsor	Medical Research Council (MRC); badanie prowadzone przez MRC Clinical Trials Unit at UCL. Finansowanie: Cancer Research UK, MRC, Swiss Group for Clinical Cancer Research oraz Astellas, Clovis Oncology, Janssen, Novartis, Pfizer i Sanofi-Aventis
Okres realizacji	2005–2026 (badanie w toku; randomizacja do analizowanych porównań: 2005–2016, w tym do ramienia G: 15.11.2011–17.01.2014)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Pośrednie
Okres obserwacji	Zróżnicowany w zależności od porównania: 37,0–48,0 mies. (OS) oraz 37,0–78,2 mies. (PFS)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby wyznaczono programem <i>nstage</i> (Stata), przeznaczonym do projektowania badań MAMS. Dla porównań ramię badawcze vs ramię kontrolne zakładano 90% mocy przy jednostronnym $\alpha = 0,025$ dla HR = 0,75, co wymagało ok. 400 zgonów w ramieniu kontrolnym. Dla porównania z ramieniem G (<i>James 2017</i>) przyjęto, że analiza OS może zostać wykonana po wystąpieniu ok. 267 zgonów w ramieniu kontrolnym, co zapewniało 90% mocy przy jednostronnym $\alpha = 0,025$, po uwzględnieniu trzech pośrednich analiz braku korzyści dla przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (FFS). Dla porównania <i>STAMPEDE-CG</i> (ramię C vs G) nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby – było to porównanie oportunistyczne, obejmujące pacjentów randomizowanych równolegle do obu ramion.		

STAMPEDE (NCT00268476; publikacje: James 2016, James 2017, Sydes 2018, Parker 2018, Hoyle 2019, Clarke 2019)

Punkty końcowe

Punkty końcowe wykorzystane w NMA: OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania; 4 porównania) oraz PFS (4 porównania).

W badaniu nie raportowano rPFS, dlatego dane z ramion STAMPEDE mogły zostać włączone wyłącznie w wariacie analizie wrażliwości, w którym definicję punktu końcowego rozszerzono o standardowe PFS.

Interwencja i komparatory

Leczenie standardowe (SOC) stanowiła hormonoterapia przez co najmniej 2 lata (agonista albo antagonistę GnRH). W metaanalizie sieciowej wykorzystano dane z czterech porównań między ramionami badania:

- STAMPEDE-GA (ramię G vs A): AAP+ADT – octan abirateronu 1000 mg/dobę + prednizon 5 mg/dobę + SOC vs SOC; N = 500
- STAMPEDE-CG (ramię C vs G): AAP+ADT vs DOC+ADT – docetaksel 75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie (6 cykli) + prednizon 10 mg/dobę + SOC; N = 227
- STAMPEDE-CA (ramię C vs A): DOC+ADT vs SOC; N = 362
- STAMPEDE-HA (ramię H vs A): RT+ADT – radioterapia guza pierwotnego (36 Gy w 6 frakcjach tygodniowych po 6 Gy albo 55 Gy w 20 frakcjach dziennych) + SOC vs SOC; N = 1032

Populacja

Kryteria włączenia

Dowolny wiek; ECOG 0–2; nowo rozpoznany lub wcześniej leczony rak gruczołu krokowego z przerzutami; dowolne stężenie PSA; brak wcześniejszego leczenia docetakselem z powodu choroby przerzutowej; dowolne okno wcześniejszej ADT

Kryteria wykluczenia

Istotna klinicznie choroba układu krążenia; pozostałych kryteriów wykluczenia nie sprecyzowano w dostarczonej metaanalizie sieciowej

Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	AAP+ADT (N = 501)	67 (42–85)	96,3 (0,1–21460)	bd.	bd.	100%	48,0%
	DOC+ADT (N = 173)	66 (IQR: 62; 71)	bd.	79,0%	18,0%	100%	bd.
	RT+ADT (N = 1032)	68 (45–87)	97 (1–11156)	71,0%	18,0%	100%	57,0%
	ADT (N = 1029)	68 (37–86)	98 (1–20590)	71,0%	17,0%	100%	58,0%

Liczebności podane w publikacjach źródłowych oraz liczebność wykorzystana jako dane wejściowe do metaanalizy sieciowej (kolumna „Analiza skuteczności”):

Przebieg chorych	Ramię	Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
	STAMPEDE-GA: AAP+ADT vs ADT (James 2017, Hoyle 2019)	1917 w 111 ośrodkach w Wielkiej Brytanii i 5 w Szwajcarii (960 AAP+ADT vs 957 ADT); podgrupa M1: 1002	500
	STAMPEDE-CG: AAP+ADT vs DOC+ADT (Sydes 2018)	566 randomizowanych równolegle: 377 AAP+ADT vs 189 DOC+ADT	227 (podgrupa M1)

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)

STAMPEDE (NCT00268476; publikacje: James 2016, James 2017, Sydes 2018, Parker 2018, Hoyle 2019, Clarke 2019)

	STAMPEDE-CA: DOC+ADT vs ADT (James 2016, Clarke 2019)	2962 do 4 ramion; pod- grupa M1: 1086 (362 DOC+ADT vs 724 ADT)	362	
	STAMPEDE-HA: RT+ADT vs ADT (Parker 2018)	2061 (1032 RT+ADT vs 1029 ADT)	1032	
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej				
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	AAP+ADT vs ADT (STAMPEDE-GA)	James 2017	40,0	0,610 (0,490; 0,750)
Przeżycie całkowite (OS)	AAP+ADT vs DOC+ADT (STAM- PEDE-CG)	Sydes 2018	48,0	1,130 (0,770; 1,660)
Przeżycie całkowite (OS)	DOC+ADT vs ADT (STAMPEDE-CA)	James 2016	43,0	0,760 (0,620; 0,920)
Przeżycie całkowite (OS)	RT+ADT vs ADT (STAMPEDE-HA)	Parker 2018	37,0	0,920 (0,800; 1,060)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	AAP+ADT vs ADT (STAMPEDE-GA)	Hoyle 2019	42,0	0,450 (0,370; 0,540)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	AAP+ADT vs DOC+ADT (STAM- PEDE-CG)	Sydes 2018	48,0	0,690 (0,500; 0,950)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	DOC+ADT vs ADT (STAMPEDE-CA)	Clarke 2019	78,2	0,690 (0,590; 0,810)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	RT+ADT vs ADT (STAMPEDE-HA)	Parker 2018	37,0	0,960 (0,850; 1,080)
Uwagi				

STAMPEDE jest badaniem platformowym o zmiennej liczbie ramion, prowadzonym w sposób otwarty; wykorzystanie danych z czterech różnych porównań w obrębie jednego badania wymaga uwzględnienia korelacji pomiędzy efektami leczenia szacowanymi względem wspólnego ramienia kontrolnego.

Liczebności wykorzystane jako dane wejściowe do NMA odpowiadają podgrupom chorych z przerzutami (M1), a nie całym ramionom badania – stąd różnice względem liczebności podanych w publikacjach źródłowych oraz w charakterystyce populacji powyżej.

Dane OS dla porównania STAMPEDE-GA pochodzą z zaplanowanej analizy w podgrupie 1002 chorych z przerzutami (368 zgonów) przy medianie obserwacji 40 mies. (James 2017). Dane PFS pochodzą z analizy *post hoc* podgrupy 901 chorych M1, ocenionej centralnie i w sposób zaślepiiony względem przydziału do grup, przy medianie obserwacji 42 mies. (Hoyle 2019). W tekście głównym Hoyle 2019 przedstawiono wartości HR dla PFS wyłącznie w podgrupach ryzyka wg kryteriów LATITUDE oraz objętości zmian wg kryteriów CHAARTED; wartość dla całej populacji M1, wykorzystana w NMA, jest przedstawiona jedynie na wykresie leśnym (Figure 3), co utrudnia jej niezależną weryfikację.

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.3.1.4 CHAARTED

Tabela 8. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CHAARTED.

CHAARTED (NCT00309985; publikacja: Sweeney 2015)							
Metodyka							
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy, prowadzona przez grupy kooperative						
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte)						
Skala Jadad ¹	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A				
Liczba ośrodków	Stany Zjednoczone (badanie wieloośrodkowe; ECOG-ACRIN, SWOG, Alliance for Clinical Trials in Oncology, NRG Oncology)	Sponsor	National Cancer Institute (NCI)				
Okres realizacji	2006–2012 (randomizacja: lipiec 2006 – grudzień 2012)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Wysokie				
Okres obserwacji	Mediana 28,9 mies.						
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby wyznaczono tak, aby uzyskać 80% mocy w wykrywaniu 33,3% różnicy w medianie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami, przy zastosowaniu stratyfikowanego testu log-rank i jednostronnym poziomie istotności 2,5%.						
Punkty końcowe	Punkt końcowy wykorzystany w NMA: OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Badanie nie raportowało rPFS ani PFS w postaci umożliwiającej włączenie do pozostałych wariantów analizy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. odsetek chorych ze stężeniem PSA <0,2 ng/ml po 6 i 12 miesiącach oraz czas do progresji biochemicznej i klinicznej.						
Interwencja i komparatory							
Interwencja: DOC+ADT – docetaksel 75 mg/m ² pc. i.v. co 3 tygodnie przez 6 cykli, z premedykacją deksametazonem 8 mg p.o., w skojarzeniu z ADT; N = 397							
Komparator: ADT – wyłącznie terapia deprywacji androgenowej; N = 393							
Populacja							
Kryteria włączenia	Dowolny wiek; ECOG 0–2; hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; dowolne stężenie PSA; brak wcześniejszej terapii systemowej z powodu choroby przerzutowej; wcześniejsza ADT ≤120 dni						
Kryteria wykluczenia	Nie zostały sprecyzowane w dostarczonej metaanalizie sieciowej ani szczegółowo wyliczone w publikacji głównej – bd.						
Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	DOC+ADT (N = 397)	64 (36–88)	50,9 (0,2–8540,1)	69,8%	29,5%	bd.	bd.
	ADT (N = 393)	63 (39–91)	52,1 (0,1–8056)	69,2%	26,4%	bd.	bd.
Przeptyw chorych	Randomizacja w okresie lipiec 2006 – grudzień 2012; łącznie randomizowano 790 pacjentów, spośród których 10 uznano następnie za niespełniających kryteriów kwalifikacji.						
	Ramię	Randomizowani, n		Analiza skuteczności, n			

CHAARTED (NCT00309985; publikacja: Sweeney 2015)

	DOC+ADT	397	397 (ITT)	
	ADT	393	393 (ITT)	
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej				
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	DOC+ADT vs ADT	Sweeney 2015	28,9	0,610 (0,470; 0,800)
Uwagi				

Badanie było wymagane do zapewnienia spójności sieci porównań (połączenie węzła DOC+ADT z ADT).

Autorzy metaanalizy sieciowej ocenili ryzyko błędu systematycznego w tym badaniu jako wysokie – była to jedyna próba w sieci z taką oceną, co należy uwzględnić przy interpretacji wyników. Do wysokiej oceny ryzyka mógł przyczynić się otwarty charakter badania oraz włączenie do analizy pacjentów uznanych następnie za niekwalifikujących się.

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.3.1.5 GETUG-AFU 15

Tabela 9. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GETUG-AFU 15.

GETUG-AFU 15 (NCT00104715; publikacje: Gravis 2013, Gravis 2016)

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy		
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte; pacjenci, lekarze i analitycy danych znali przydział do grup)		
Skala Jadad ¹	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	29 ośrodków we Francji oraz 1 w Belgii	Sponsor	UNICANCER (grupa GETUG-AFU). Finansowanie: francuskie Ministerstwo Zdrowia i Institut National du Cancer (PHRC), Sanofi-Aventis, AstraZeneca oraz Amgen
Okres realizacji	2004–2008 (randomizacja: 18.10.2004–31.12.2008)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Pośrednie
Okres obserwacji	Mediana 50,0 mies. (IQR: 39; 63) – Gravis 2013; mediana 83,9 mies. (95% CI: 82,9; 84,7) – Gravis 2016		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowana liczebność 378 pacjentów zapewniała 80% mocy w wykrywaniu HR = 0,62 dla zgonu, przy założeniu przeżycia 36-miesięcznego na poziomie 65% w grupie ADT + docetaksel i 50% w grupie ADT, dwustronnym $\alpha = 0,05$ oraz konieczności zarejestrowania 146 zdarzeń.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe wykorzystane w NMA: OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) oraz rPFS (drugorzędowy; oceniany w Gravis 2016). Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji klinicznej (cPFS) oraz przeżycie wolne od progresji biochemicznej (bPFS).		

GETUG-AFU 15 (NCT00104715; publikacje: *Gravis 2013*, *Gravis 2016*)

Interwencja i komparatory

Interwencja: DOC+ADT – docetaksel 75 mg/m² pc. i.v. w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu, do 9 cykli, w skojarzeniu z ADT; N = 192

Komparator: ADT – orchiektomia albo agonista LHRH, w monoterapii lub w skojarzeniu z niesteroidowym antyandrogenem; N = 193

Populacja

Kryteria włączenia

Wiek >18 lat; histologicznie potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego; radiologicznie potwierdzona choroba przerzutowa; stan sprawności ≥70% w skali Karnofsky'ego; oczekiwana długość życia ≥3 miesiące; prawidłowa czynność wątroby, układu krwiotwórczego i nerek; ADT z powodu choroby przerzutowej rozpoczęta nie wcześniej niż 2 miesiące przed włączeniem

Kryteria wykluczenia

Wcześniejsza chemioterapia z powodu choroby przerzutowej; ciężka choroba serca; kastracja chirurgiczna przed wystąpieniem przerzutów; przerzuty do mózgu; neuropatia obwodowa ≥2 stopnia; inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (poza rakiem podstawonokomórkowym i płaskonabłonkowym skóry); inny poważny stan zagrażający udziałowi w badaniu

Charakterystyka populacji

Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
DOC+ADT (N = 192)	63 (IQR: 57; 68)	26,7 (IQR: 5,0; 106,2)	bd. ³	44,9% ⁴	100%	bd. ⁵
ADT (N = 193)	64 (IQR: 58; 70)	25,8 (IQR: 5,0; 126,9)	bd. ³	40,8% ⁴	100%	bd. ⁵

Randomizacja w okresie 18.10.2004–31.12.2008; łącznie randomizowano 385 pacjentów. Liczby pacjentów poddanych skryningowi nie raportowano.

Przeływ chorych

Ramię	Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
DOC+ADT	192	192 (ITT); 189 – populacja bezpieczeństwa
ADT	193	193 (ITT); 186 – populacja bezpieczeństwa

Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	DOC+ADT vs ADT	<i>Gravis 2013</i>	50,0	1,010 (0,750; 1,360)
rPFS	DOC+ADT vs ADT	<i>Gravis 2016</i>	83,9	0,690 (0,550; 0,870)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	DOC+ADT vs ADT	<i>Gravis 2016</i>	83,9	0,690 (0,550; 0,870)

GETUG-AFU 15 (NCT00104715; publikacje: *Gravis 2013*, *Gravis 2016*)

Uwagi

Badanie było wymagane do zapewnienia spójności sieci porównań (połączenie węzła DOC+ADT z ADT).

Wartość HR dla rPFS wykorzystana w NMA (0,690; 95% CI: 0,550; 0,870) odpowiada wynikowi podanemu w tekście głównym publikacji *Gravis 2016* dla całej populacji badania (mediana rPFS 22,9 vs 15,3 mies.). W streszczeniu tej samej publikacji podano jednak odmienną wartość – HR = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,97) – co stanowi wewnętrzną niespójność publikacji źródłowej i wymaga odnotowania przy interpretacji wyników.

³ stan sprawności oceniano w skali Karnofsky'ego (mediana 100% w obu grupach), a nie w skali ECOG. ⁴ obliczono na podstawie danych z *Gravis 2013* (wynik w skali Gleasona 2–6 oraz 7; dane brakujące dla 5 pacjentów w grupie DOC+ADT i 2 w grupie ADT). ⁵ objętość zmian przerzutowych oceniano retrospektywnie w *Gravis 2016*; odsetków dla całej populacji nie podano – w publikacji głównej zastosowano klasyfikację rokowniczą Glassa (rokowanie dobre: 49% vs 50%; pośrednie: 28% vs 30%; złe: 22% vs 21%).

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.3.1.6 ARCHES

Tabela 10. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ARCHES.ARCHES (NCT02677896; publikacje: *Armstrong 2019*, *Armstrong 2021*, *Armstrong 2026*)

Metodyka

Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne (pacjenci i badacze)		
Skala Jadad ¹	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	202 ośrodki w Ameryce Północnej i Łacińskiej, Europie oraz Azji	Sponsor	Astellas Pharma oraz Pfizer
Okres realizacji	2016–2018 (randomizacja: 21.03.2016–12.01.2018)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Niskie
Okres obserwacji	Mediana 14,4 mies. (analiza pierwotna rPFS; <i>Armstrong 2019</i>) oraz 44,6 mies. (analiza wykorzystana w NMA; <i>Armstrong 2021</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Przyjęte założenia zapewniały moc statystyczną wystarczającą do wykrycia HR = 0,73 dla rPFS przy poziomie istotności 4%. Analizę <i>interim</i> dla OS wykonano w momencie końcowej analizy rPFS, na poziomie istotności wyznaczonym funkcją O'Brien-Fleminga. Randomizację (1:1) stratyfikowano względem objętości zmian przerzutowych oraz wcześniejszego leczenia docetaksemem.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe wykorzystane w NMA: rPFS w ocenie niezależnej komisji (IRC) – pierwszorzędowy punkt końcowy badania – oraz OS. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. czas do progresji PSA, czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej oraz odsetek odpowiedzi PSA.		

Interwencja i komparatory

Interwencja: ENZ+ADT – enzalutamid 160 mg/dobę, p.o., w skojarzeniu z ADT; N = 574

Komparator: ADT+PBO – placebo w skojarzeniu z ADT; N = 576

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)

ARCHES (NCT02677896; publikacje: *Armstrong 2019, Armstrong 2021, Armstrong 2026*)

Populacja							
Kryteria włączenia	Dorośli mężczyźni; ECOG 0–1; hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; dowolne stężenie PSA; dopuszczalne ≤6 cykli docetakselu; dowolne przerzuty; wcześniejsza ADT ≤3 miesiące						
Kryteria wykluczenia	Rozpoznane lub podejrzewane przerzuty do mózgu; wcześniejsza farmakoterapia przerzutowego raka gruczołu krokowego (z wyjątkami), inhibitory 5α-reduktazy, estrogeny, antyandrogeny; istotna klinicznie choroba układu krążenia; bilirubina całkowita ≥1,5×GGN, ALT/AST ≥2,5×GGN, stężenie kreatyniny >2 mg/dl; napady drgawkowe w wywiadzie lub czynniki predysponujące						
Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, me- diana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	ENZ+ADT (N = 574)	70 (46–92)	5,4 (0– 4823,5)	21,8%	29,8%	70,0%	61,7%
	ADT+PBO (N = 576)	70 (42–92)	5,1 (0– 19000)	23,1%	32,5%	63,4%	64,8%
Przeływ chorych	Randomizacja w okresie 21.03.2016–12.01.2018; łącznie randomizowano 1150 pacjentów, 1146 otrzymało co najmniej jedną dawkę badanego leku.						
	Ramię		Randomizowani, n		Analiza skuteczności, n		
	ENZ+ADT		574		574 (ITT)		
ADT+PBO		576		576 (ITT)			
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej							
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]		HR (95% CI)		
Przeżycie całkowite (OS)	ENZ+ADT vs ADT	Armstrong 2021	44,6		0,660 (0,530; 0,810)		
rPFS (ocena IRC)	ENZ+ADT vs ADT	Armstrong 2021	44,6		0,630 (0,520; 0,760)		
PFS (wariant analizy wrażliwości)	ENZ+ADT vs ADT	Armstrong 2021	44,6		0,630 (0,520; 0,760)		
Uwagi							
Badanie stanowiło jedno z dwóch źródeł danych dla węzła ENZ+ADT (obok badania <i>ENZAMET</i>) i jedyne, z którego pochodziły dane dla rPFS.							
Odsetek chorych w stanie sprawności ECOG 0 był w tym badaniu wyraźnie niższy (21,8–23,1%) niż w pozostałych próbach uwzględnionych w sieci, co stanowi potencjalne źródło heterogeniczności.							
Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (<i>NMA 2026</i>). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.							

3.3.1.7 ENZAMET

Tabela 11. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *ENZAMET*.

ENZAMET (NCT02446405, ACTRN12614000110684; publikacje: *Davis 2019, Sweeney 2023*)

Metodyka	
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)

ENZAMET (NCT02446405, ACTRN12614000110684; publikacje: *Davis 2019, Sweeney 2023*)

Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy z aktywnym komparatorem		
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte)		
Skala Jadad ¹	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	II A
Liczba ośrodków	83 ośrodki, badanie międzynarodowe	Sponsor	ANZUP Cancer Trials Group (ANZUP 1304). Finansowanie: Astellas Scientific and Medical Affairs, Canadian Cancer Society, Cancer Australia
Okres realizacji	2014–2017 (randomizacja: marzec 2014 – marzec 2017)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Niskie
Okres obserwacji	Mediana 34,0 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	W publikacji głównej nie przedstawiono szczegółowego oszacowania mocy statystycznej; autorzy wskazali, że przyjęta liczebność próby oraz liczba zaobserwowanych zdarzeń pozwalają na wnioskowanie o wpływie enzalutamidu na przeżycie całkowite w całej populacji badania, przy ograniczonej mocy dla analiz w podgrupach.		
Punkty końcowe	Punkt końcowy wykorzystany w NMA: OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji PSA, przeżycie wolne od progresji klinicznej oraz zdarzenia niepożądane. Badanie raportowało rPFS w ocenie badacza, jednak dane te nie zostały wykorzystane jako dane wejściowe do sieci.		

Interwencja i komparatory

Interwencja: ENZ+ADT – enzalutamid 160 mg/dobę, p.o., w skojarzeniu z ADT; N = 563

Komparator: NSAA+ADT – standardowy niesteroidowy lek antyandrogenowy (bikalutamid, nilutamid albo flutamid) w skojarzeniu z ADT; N = 562

Leczenie prowadzono do progresji klinicznej choroby albo wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Populacja

Kryteria włączenia	Dorośli mężczyźni; ECOG 0–2; hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; dowolne stężenie PSA; dopuszczalna wcześniejsza ADT ≤24 mies., jeśli zakończona ≥12 mies. przed włączeniem; dowolna choroba przerzutowa; wcześniejsza ADT ≤12 tygodni
Kryteria wykluczenia	Napady drgawkowe w wywiadzie lub czynniki ryzyka drgawek; zastoinowa niewydolność serca 3.–4. stopnia; zawał serca

Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	ENZ+ADT (N = 563)	69,2 (IQR: 63,2; 74,5)	bd.	71,9%	27,0%	72,0%	52,0%
	NSAA+ADT (N = 562)	69,0 (IQR: 63,6; 74,5)	bd.	72,1%	29,0%	72,0%	53,0%
Przeływ chorych	Randomizacja w okresie marzec 2014 – marzec 2017; łącznie randomizowano 1125 pacjentów w 83 ośrodkach.						
	Ramię	Randomizowani, n		Analiza skuteczności, n			
	ENZ+ADT	563		563 (ITT)			
	NSAA+ADT	562		562 (ITT)			

Akeega
(niraparyb + octan abirateronu)

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

ENZAMET (NCT02446405, ACTRN12614000110684; publikacje: Davis 2019, Sweeney 2023)				
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej				
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	ENZ+ADT vs NSAA+ADT	Davis 2019	34,0	0,670 (0,520; 0,860)
Uwagi				
Jest to jedyne badanie w sieci, w którym komparatorem był niesteroidowy lek antyandrogenowy (NSAA), a nie ADT albo placebo w skojarzeniu z ADT – węzeł NSAA+ADT jest zatem oparty wyłącznie na tym badaniu.				
Część pacjentów w obu ramionach otrzymywała jednocześnie docetaksel, zgodnie z decyzją badacza podjętą przed randomizacją, co stanowi dodatkowe źródło heterogeniczności względem pozostałych badań w sieci.				
Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.				

3.3.1.8 HORRAD

Tabela 12. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania HORRAD.

HORRAD (ISRCTN06890529; publikacja: Boeve 2019)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna; fazy badania nie określono		
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte; pacjenci i badacze znali przydział do grup)		
Skala Jadad ¹	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	28 ośrodków w Holandii	Sponsor	Badanie akademickie; organizacja i prowadzenie: CuraTrial SMO & Research
Okres realizacji	2004–2014 (rekrutacja: listopad 2004 – wrzesień 2014)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Pośrednie
Okres obserwacji	Mediana 47,0 mies. (IQR podano w publikacji dla pacjentów żyjących w momencie analizy końcowej)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby oszacowano przy założeniu wydłużenia mediany przeżycia całkowitego po dodaniu EBRT do ADT; docelową liczebność zwiększono do 425 pacjentów. Przy uwzględnieniu ok. 5% odsetka naruszeń kryteriów włączenia kwalifikację oceniono u 446 pacjentów. Zastosowano randomizację blokową ograniczoną (bloki po 6), bez stratyfikacji.		
Punkty końcowe	Punkt końcowy wykorzystany w NMA: OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Drugorzędowy punkt końcowy: czas do progresji PSA. Badanie nie raportowało rPFS ani PFS w postaci umożliwiającej włączenie do pozostałych wariantów analizy.		

HORRAD (ISRCTN06890529; publikacja: Boeve 2019)

Interwencja i komparatory

Interwencja: RT+ADT – radioterapia wiązką zewnętrzną (*external beam*) na gruczoł krokowy w dawce 70 Gy w 35 frakcjach po 2 Gy (przez 7 tygodni) albo, w schemacie alternatywnym, 57,76 Gy w 19 frakcjach po 3,04 Gy (3 razy w tygodniu przez 6 tygodni), w skojarzeniu z ADT; N = 216

Komparator: ADT – inhibitor receptora androgenowego (np. bikalutamid 50 mg/dobę) przez 4 tygodnie jako osłona przed efektem „flare”, a następnie agonista LHRH; N = 216

Węzły chłonne miednicy nie były objęte obszarem napromienianym.

Populacja

Kryteria włączenia

Dowolny wiek; dowolny stan sprawności; rak gruczołu krokowego w stadium M1; PSA ≥ 20 ng/ml; pierwotne przerzuty do kości potwierdzone w scyntygrafii; brak wcześniejszego leczenia raka gruczołu krokowego, w tym hormonoterapii

Kryteria wykluczenia

Wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego; współistniejące nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego); wiek >80 lat; niewystarczające zdolności poznawcze

Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	RT+ADT (N = 216)	67 (62–71)	125 (8–14000)	87,0%	34,0%	100%	bd.
	ADT (N = 216)	67 (61–71)	149 (4–6991)	82,0%	33,0%	100%	bd.

Kwalifikację oceniono u 446 pacjentów; 6 wykluczono (2 – drugi nowotwór złośliwy, 2 – brak przerzutów do kości, 2 – nieznana przyczyna niepowodzenia skryningu), a 8 wycofało wcześniej wyrażoną zgodę. Randomizacji poddano 432 pacjentów.

Przebieg chorych

Ramię	Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
RT+ADT	216	216 (ITT)
ADT	216	216 (ITT)

Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	RT+ADT vs ADT	Boeve 2019	47,0	0,900 (0,700; 1,140)

Uwagi

Badanie było wymagane do zapewnienia spójności sieci porównań (węzeł RT+ADT, wspólnie z ramieniem H badania STAM-PEDE).

Publikacja źródłowa Boeve 2019 jednoznacznie wskazuje, że randomizacji poddano 432 pacjentów – po 216 w każdym ramieniu. W dostarczonej metaanalizie sieciowej liczebność ramienia interwencji podano niespójnie: 215 w tabeli charakterystyki metodyki oraz 216 w tabeli charakterystyk wyjściowych. Ponadto w tabeli charakterystyk wyjściowych dla badania HORRAD umieszczono dodatkowy wiersz „Enzalutamide (N = 35)”, który nie odpowiada projektowi tego badania – wymaga to korekty po stronie Zleceniodawcy.

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.3.1.9 ARASENS

Tabela 13. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ARASENS.

ARASENS (NCT02799602; publikacja: <i>Smith 2022</i>)							
Metodyka							
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo						
Zaślepienie	Podwójne (pacjenci i badacze)						
Skala Jadad ¹	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A				
Liczba ośrodków	286 ośrodków w 23 krajach ³	Sponsor	Bayer oraz Orion Pharma				
Okres realizacji	2016–2021	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	Niskie				
Okres obserwacji	Mediana 43,7 mies. (grupa darolutamidu) oraz 42,4 mies. (grupa placebo)						
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że włączenie ok. 1300 pacjentów pozwoli zaobserwować ok. 509 zgonów (przy założeniu 5% odsetka utraty z obserwacji), co zapewnia moc statystyczną wystarczającą do wykrycia 25% zmniejszenia ryzyka zgonu w grupie darolutamidu względem grupy placebo, przy dwustronnym poziomie istotności 0,05.						
Punkty końcowe	Punkt końcowy wykorzystany w NMA: OS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Drugorzędowe punkty końcowe (testowane hierarchicznie): czas do wystąpienia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, czas do progresji bólu, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego. Badanie nie raportowało rPFS w postaci umożliwiającej włączenie do pozostałych wariantów analizy.						
Interwencja i komparatory							
Interwencja: DAR+DOC+ADT – darolutamid 600 mg (dwie tabletki po 300 mg) dwa razy na dobę, p.o., w skojarzeniu z docetakselem i ADT; N = 651							
Komparator: DOC+ADT+PBO – dopasowane placebo w skojarzeniu z docetakselem i ADT; N = 655 (654 w populacji pełnej analizy)							
Sześć cykli docetakselu ukończyła większość pacjentów w obu grupach.							
Populacja							
Kryteria włączenia	Dorośli mężczyźni; ECOG 0–1; hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; dowolne stężenie PSA; brak wcześniejszej terapii systemowej; dowolne przerzuty; wcześniejsza ADT ≤12 tygodni						
Kryteria wykluczenia	Wcześniejsze stosowanie analogów LHRH, inhibitorów receptora androgenowego, inhibitorów CYP17, chemioterapii lub immunoterapii; udar, zawał serca, dławica piersiowa, pomostowanie naczyń albo zastoinowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 6 mies.; wcześniejszy nowotwór złośliwy (z wyjątkami); zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego lub niezdolność do połykania						
Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	DAR+DOC+ADT (N = 651)	67 (41–89)	30,3 (0–9219)	71,6%	18,7%	85,7%	76,3%
	DOC+ADT+PBO (N = 654)	67 (42–86)	24,2 (0–11947)	70,6%	18,0%	86,5%	77,7%

ARASENS (NCT02799602; publikacja: *Smith 2022*)

Randomizowano 1306 pacjentów (651 vs 655) w 286 ośrodkach w 23 krajach; do populacji pełnej analizy włączono 1305 pacjentów, a do analizy bezpieczeństwa 1302 pacjentów.

Przeptyw chorych	Ramię		Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
	DAR+DOC+ADT		651	651 (pełna analiza)
	DOC+ADT+PBO		655	654 (pełna analiza)
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej				
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	DAR+DOC+ADT vs DOC+ADT	Smith 2022	43,7	0,680 (0,570; 0,800)

Uwagi

DAR+DOC+ADT jest jednym z komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie, a *ARASENS* stanowi jedyne źródło danych dla tego węzła sieci; wyniki dla tego porównania dostępne są wyłącznie w zakresie OS.

³ w dostarczonej metaanalizie sieciowej podano 299 ośrodków; publikacja źródłowa *Smith 2022* wskazuje 286 ośrodków w 23 krajach. Liczebność grupy kontrolnej podana w NMA (654) odpowiada populacji pełnej analizy, natomiast randomizacji podano 655 pacjentów.

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (*NMA 2026*). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.3.1.10 PEACE-1Tabela 14. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PEACE-1*.

PEACE-1 (NCT01957436; publikacja: <i>Fizazi 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana, otwarta próba kliniczna III fazy z aktywną kontrolą, o schemacie czynnikowym 2x2 (randomizacja 1:1:1:1 do: SOC, SOC + radioterapia, SOC + abirateron, SOC + radioterapia + abirateron)		
Zaślepienie	Brak (badanie otwarte)		
Skala Jadad¹	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	77 ośrodków w 7 krajach europejskich (Belgia, Francja, Hiszpania, Irlandia, Rumunia, Szwajcaria, Włochy)	Sponsor	Konsorcjum PEACE (badanie akademickie). Finansowanie: Janssen-Cilag, Ipsen, Sanofi oraz rząd francuski
Okres realizacji	2013–2018 (randomizacja: 27.11.2013–20.12.2018); badanie w toku	Ryzyko błędu (RoB-1)²	Pośrednie
Okres obserwacji	Populacja ogólna: mediana 3,5 roku (IQR: 2,8; 4,6) dla rPFS oraz 4,4 roku (IQR: 3,5; 5,4) dla OS. Populacja leczona ADT z docetaksem: odpowiednio 3,0 roku (IQR: 2,1; 3,8) oraz 3,8 roku (IQR: 2,9; 4,7). W NMA dla obu punktów końcowych przyjęto 52,8 mies. ³		

PEACE-1 (NCT01957436; publikacja: Fizazi 2022)**Oszacowanie wielkości próby**

Pierwotnie zaplanowana liczebność wynosiła 916 pacjentów; w związku ze zmianą standardu postępowania oraz wynikami badań *LATITUDE* i *STAMPEDE*, opublikowanymi pod koniec 2017 r., zwiększono ją do 1173 pacjentów. Skuteczność abirateronu oceniano sekwencyjnie – najpierw w populacji ogólnej, a następnie (warunkowo) w populacji otrzymującej ADT z docetakselem. Nie przeprowadzono analizy *interim*. Randomizację prowadzono centralnie (Alea Clinical Portal), z minimalizacją niezbalansowania grup.

Punkty końcowe

Punkty końcowe wykorzystane w NMA: rPFS oraz OS – oba stanowiły współzrzedne pierwszorzędowe punkty końcowe badania.
Radiologiczną progresję zmian w tkankach miękkich oceniano metodą TK albo MR według kryteriów RECIST 1.1.

Interwencja i komparatory

Leczenie standardowe (SOC) stanowiła ADT w monoterapii albo w skojarzeniu z docetakselem (75 mg/m² pc. i.v. co 3 tygodnie; maksymalna dawka 150 mg na cykl), z zalecanym stosowaniem G-CSF po każdym cyklu.

Interwencja: AAP+DOC+ADT – abirateron 1000 mg raz na dobę, p.o., + prednizon 5 mg dwa razy na dobę, w skojarzeniu z SOC (±radioterapia); liczebność grup z abirateronem: N = 583

Komparator: DOC+ADT – SOC (±radioterapia) bez abirateronu; liczebność grup bez abirateronu: N = 589

Do metaanalizy sieciowej wykorzystano dane z podgrupy chorych otrzymujących ADT z docetakselem, bez radioterapii: N = 177 w każdej z porównywanych grup.

Populacja**Kryteria włączenia**

Dowolny wiek; potwierdzony histologicznie gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami, rozpoznany *de novo*; ECOG 0–1 (albo 2, jeżeli wynikał z bólu kostnego); ≥1 odległa zmiana przerzutowa; brak wcześniejszego leczenia

Kryteria wykluczenia

Wcześniej leczony rak gruczołu krokowego; rak drobnokomórkowy w postaci czystej

Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	AAP+DOC+ADT (N = 583)	67 (37–94)	14,2 (IQR: 3,2; 62,1)	71,0%	25,0%	100%	57,0%
	DOC+ADT (N = 589)	66 (43–87)	11,4 (IQR: 3,1; 55,3)	70,0%	23,0%	100%	57,0%

Rekrutacja w okresie 27.11.2013–20.12.2018; włączono 1173 pacjentów (1 wycofał zgodę na analizę danych), przypisanych w stosunku 1:1:1:1 do czterech ramion: SOC (n = 296), SOC + radioterapia (n = 293), SOC + abirateron (n = 292) oraz SOC + radioterapia + abirateron (n = 291).

	Ramię	Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
Przeływ chorych	Grupy z abirateronem (populacja ogólna)	583	583 (ITT)
	Grupy bez abirateronu (populacja ogólna)	589	589 (ITT)
	ADT + docetaksel, z abirateronem	355	355
	ADT + docetaksel, bez abirateronu	355	355
	ADT + docetaksel bez radioterapii – dane wejściowe do NMA	177 vs 177	177

PEACE-1 (NCT01957436; publikacja: Fizazi 2022)				
Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej				
Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	AAP+DOC+ADT vs DOC+ADT	Fizazi 2022 ³	52,8	0,730 (0,520; 1,030)
rPFS	AAP+DOC+ADT vs DOC+ADT	Fizazi 2022 ³	52,8	0,490 (0,300; 0,820)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	AAP+DOC+ADT vs DOC+ADT	Fizazi 2022 ³	52,8	0,490 (0,300; 0,820)
Uwagi				
Badanie miało schemat czynnikowy 2x2; do metaanalizy sieciowej wykorzystano wyłącznie porównanie w warstwie chorych otrzymujących ADT z docetakselem, co tłumaczy różnicę pomiędzy liczebnością ramion badania a liczebnością wykorzystaną jako dane wejściowe do NMA.				
³ dane wejściowe do NMA nie odpowiadają głównej analizie skuteczności przedstawionej w publikacji Fizazi 2022. W populacji leczonej ADT z docetakselem (n = 355 w każdej grupie) autorzy raportowali rPFS: HR = 0,50 (99,9% CI: 0,34; 0,71), p < 0,0001 oraz OS: HR = 0,75 (95,1% CI: 0,59; 0,95), p = 0,017. Wartości wykorzystane w NMA – rPFS: HR = 0,49 (0,30; 0,82) oraz OS: HR = 0,73 (0,52; 1,03) – wraz z liczebnością N = 177 odpowiadają podgrupie chorych nieotrzymujących radioterapii, przedstawionej wyłącznie na wykresach leśnych (Figure 3B i 3D).				
Przedziały ufności dla rPFS podano w publikacji na poziomie 99,9%, a dla OS na poziomie 95,1% (ze względu na hierarchiczne testowanie punktów końcowych). Przyjęcie w metaanalizie sieciowej 99,9% przedziału ufności dla rPFS jako przedziału 95% prowadzi do zawyżenia wariancji efektu, a tym samym do zaniżenia precyzji oszacowania dla tego badania – jest to podejście konserwatywne, ale metodologicznie nieprawidłowe i wymaga wyjaśnienia ze strony Zleceniodawcy.				
Okres obserwacji przyjęty w NMA (52,8 mies. = 4,4 roku) odpowiada medianie obserwacji dla OS w populacji ogólnej badania, a nie w populacji leczonej ADT z docetakselem, dla której wynosiła ona 3,8 roku (45,6 mies.) dla OS oraz 3,0 roku (36,0 mies.) dla rPFS.				
Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.				

3.3.1.11 ARANOTE

Tabela 15. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ARANOTE.

ARANOTE (NCT04736199; publikacja: Saad 2024)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo; randomizacja w stosunku 2:1		
Zaślepienie	Podwójne (pacjenci i badacze)		
Skala Jadad ¹	5/5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	131 ośrodków, badanie międzynarodowe	Sponsor	Bayer AG oraz Orion Pharma
Okres realizacji	2021–2026 (randomizacja: marzec 2021 – sierpień 2022; badanie w toku)	Ryzyko błędu (RoB-1) ²	bd. 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)

ARANOTE (NCT04736199; publikacja: Saad 2024)

Okres obserwacji	Mediana 25,3 mies. (grupa darolutamidu) oraz 25,0 mies. (grupa placebo); w NMA przyjęto 31,0 mies. dla OS oraz 25,0 mies. dla rPFS
Oszacowanie wielkości próby	Analizę pierwotną rPFS zaplanowano po wystąpieniu 222 zdarzeń rPFS. Randomizację (2:1) stratyfikowano względem obecności przerzutów trzewnych oraz wcześniejszego leczenia miejscowego. Drugorzędowe punkty końcowe testowano hierarchicznie przy dwustronnym $\alpha = 0,05$, warunkowo po uzyskaniu istotności dla punktu pierwszorzędowego.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wykorzystane w NMA: rPFS w ocenie niezależnej komisji (IRC) – pierwszorzędowy punkt końcowy badania – oraz OS. Kolejność testowania drugorzędowych punktów końcowych: OS, czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej, czas do wystąpienia mCRPC, czas do progresji PSA.

Interwencja i komparatory

Interwencja: DAR+ADT – darolutamid 600 mg dwa razy na dobę, p.o., w skojarzeniu z ADT; N = 446

Komparator: ADT+PBO – dopasowane placebo w skojarzeniu z ADT; N = 223

Leczenie prowadzono do radiologicznej progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej albo decyzji pacjenta lub lekarza.

Populacja

Kryteria włączenia	Wiek ≥ 18 lat; ECOG 0–2; hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami; dowolne stężenie PSA; brak wcześniejszej terapii systemowej; dowolne przerzuty; wcześniejsza ADT ≤ 3 miesiące
Kryteria wykluczenia	Wcześniejsze stosowanie agonistów/antagonistów LHRH (poza leczeniem neoadiuwantowym i/lub adiuwantowym), inhibitorów receptora androgenowego II generacji, chemioterapii (w tym docetakselu) lub immunoterapii; udar, zawał serca, ciężka albo niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie naczyń wieńcowych/obwodowych, zastoinowa niewydolność serca; niewydolność wątroby lub nerek; nowotwór złośliwy w ciągu 5 lat przed randomizacją; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego lub niezdolność do połykania

Charakterystyka populacji	Ramię (N)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	PSA, mediana (zakres) [ng/ml]	ECOG 0 (%)	Gleason <8 (%)	Stadium M1 (%)	Duża objętość zmian (%)
	DAR+ADT (N = 446)	70 (43–93)	21,4 (0,02–15915)	52,7%	27,4%	71,1%	70,6%
	ADT+PBO (N = 223)	70 (45–91)	21,2 (0,02–8533)	43,9%	30,0%	75,3%	70,4%

Randomizacja w okresie marzec 2021 – sierpień 2022; łącznie randomizowano 669 pacjentów w stosunku 2:1. Data odcięcia danych dla analizy pierwotnej: 07.06.2024.

Przeływ chorych	Ramię	Randomizowani, n	Analiza skuteczności, n
	DAR+ADT	446	446 (ITT)
	ADT+PBO	223	223 (ITT)

Wyniki – punkty końcowe uwzględnione w metaanalizie sieciowej

Punkt końcowy	Porównanie	Źródło danych	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	DAR+ADT vs ADT	Saad 2024	31,0	0,776 (0,577; 1,045)
rPFS (ocena IRC)	DAR+ADT vs ADT	Saad 2024	25,0	0,540 (0,410; 0,710)
PFS (wariant analizy wrażliwości)	DAR+ADT vs ADT	Saad 2024	25,0	0,540 (0,410; 0,710)

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)

ARANOTE (NCT04736199; publikacja: Saad 2024)

Uwagi

Randomizację prowadzono w stosunku 2:1 na korzyść grupy interwencji, co odróżnia to badanie od pozostałych prób uwzględnionych w sieci.

³ badanie ARANOTE nie zostało uwzględnione w ocenie ryzyka błędu systematycznego (RoB-1) przedstawionej w dostarczonej metaanalizie sieciowej.

Dane wykorzystane w NMA pochodzą z doniesienia konferencyjnego (Saad 2024, ESMO 2024); pełnotekstowa publikacja badania ukazała się w *Journal of Clinical Oncology* (Saad F. i wsp. 2024;42:4271-4281) i została wykorzystana do uzupełnienia niniejszej tabeli. Mediana okresu obserwacji podana w publikacji (25,3 oraz 25,0 mies.) różni się od wartości przyjętej w NMA dla OS (31,0 mies.).

Dane przedstawione w tabeli pochodzą z publikacji źródłowych oraz z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Zleceniodawcę (NMA 2026). ¹ ocenę w skali Jadad przeprowadzono w ramach niniejszego opracowania na podstawie publikacji źródłowych (R – randomizacja, B – zaślepienie, W – opis utraty pacjentów z badania). ² ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB-1, przeprowadzona przez autorów metaanalizy sieciowej. bd. – brak danych.

3.4 Uwaga 8

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach prezentacji wyników raportowanych w analizie klinicznej, w odniesieniu do innych punktów końcowych niż jakość życia, nie wskazano informacji na temat istotności klinicznej oraz zakresu wyników (wartość MCID), na podstawie których można wnioskować o równorzędności lub przewadze klinicznej ocenianej interwencji.

3.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę należy podkreślić, że badanie kliniczne *AMPLITUDE* zostało zaplanowane i przeprowadzone w celu zweryfikowania hipotezy o przewadze klinicznej (*superiority trial*) ocenianej terapii skojarzonej Akeega (niraparyb + abirateron + prednizon/prednizolon w skojarzeniu z ADT) nad ramieniem kontrolnym (abirateron + prednizon/prednizolon + ADT). W ramach analizy klinicznej nie wnioskowano o równorzędności klinicznej (*equivalence*) ani o nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*), lecz ocenia wyłącznie stopień oraz istotność wykazanej przewagi klinicznej w zakresie skuteczności ocenianej interwencji. Należy zauważyć, że w przypadku twardych, obiektywnych punktów końcowych stosowanych w onkologii (np. przeżycie wolne od progresji radiologicznej czy przeżycie całkowite) nie wyznacza się wskaźników wartości MCID w postaci pojedynczej liczby punktowej. Ocena istotności oraz przewagi klinicznej w odniesieniu do tych punktów końcowych opiera się zgodnie ze standardami HTA oraz medycyny opartej na dowodach (EBM) na przede wszystkim na współczynniku hazardu (HR) wraz z 95% przedziałem ufności (CI) i poziomem istotności statystycznej, oceniającym względne zmniejszenie

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)

ryzyka wystąpienia danego zdarzenia, oraz na bezwzględnej różnicy median czasu do wystąpienia zdarzenia (wyrażonej w miesiącach) oraz analizie przeżycia skumulowanego w określonych punktach czasowych (np. 12, 24, 36, 48 miesięcy).

Pojęcie MCID (minimalna istotna klinicznie różnica) w standardowej metodologii badań klinicznych oraz oceny technologii medycznych (HTA) odnosi się wyłącznie do subiektywnych punktów końcowych ocenianych z perspektywy pacjenta (PRO/HRQoL), mierzonych za pomocą kwestionariuszy psychometrycznych (np. FACT-P, FACT-G, EQ-5D-5L, BPI-SF). Dla kwestionariuszy tych zmiana punktowa wymaga odniesienia do ustalonego progu MCID, aby ocenić, czy różnica w punktacji jest dostrzegalna i znacząca dla pacjenta.

W przedłożonym raporcie Analizy Klinicznej przedstawiono szczegółowe wartości progowe MCID dla punktów końcowych dotyczących jakości życia oraz bólu (PROs). Natomiast dla pozostałych ocenianych punktów końcowych wartości wskaźnika MCID nie zostały przedstawione, ponieważ – jak wytłumaczono powyżej – w standardowej metodologii badań klinicznych oraz oceny technologii medycznych (HTA) dla obiektywnych, twardych punktów onkologicznych typu czas do wystąpienia zdarzenia (*time-to-event*, takich jak rPFS, OS, TTCC, TSP czy TPSA) wartości MCID po prostu się nie wyznacza.

3.5 Uwaga 9

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. G Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie podano liczby i odsetka pacjentów wykluczonych z poszczególnych badań włączonych do przeglądu (drop-out rate). Proszę o stosowne uzupełnienie analizy.

3.5.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę, w tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego przed ich zakończeniem (*drop-out rate*). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że w odniesieniu do kluczowego badania *AMPLITUDE* szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów, liczby i odsetka osób przedwcześnie kończących leczenie (*drop-out rate*) oraz przyczyn przerwania udziału w badaniu zostały w pełni przedstawione w przedłożonym raporcie Analizy Klinicznej w Tabeli 9 (str. 38–39). W podgrupie pacjentów z mutacją genów BRCA1/2 przedwczesne zakończenie leczenia odnotowano u 79 chorych (41,4%) w ramieniu

Akeega (NIR+AAP+ADT) oraz u 116 chorych (59,2%) w ramieniu kontrolnym (AAP+ADT+PBO). Najczęstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była progresja choroby, którą obserwowano niemal dwukrotnie częściej w ramieniu kontrolnym (47,4%) niż w ramieniu z niraparybem (26,2%). Zdarzenia niepożądane stanowiące przyczynę przerwania leczenia wystąpiły odpowiednio u 9,9% vs 6,1% chorych, natomiast wycofanie zgody u 4,7% vs 3,1% chorych.

Tabela 16. Zestawienie odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (drop-out rate), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego i NMA.

Badanie	Interwencja vs Komparator	Liczebność grup (N)	Liczba (%) pacjentów wykluczonych / przerwanie leczenia (Drop-out rate)	Główne przyczyny przerwania uczestnictwa w badaniu
AMPLITUDE (Attard 2025)	BRCA1/2	191 (NIR+AAP)	79 (41,4%) w ramieniu NIR+AAP+ADT	- Progresja choroby: 26,2% vs 47,4% - Zdarzenia niepożądane (AEs): 9,9% vs 6,1% - Wycofanie zgody pacjenta: 4,7% vs 3,1%
		196 (AAP+ADT)	116 (59,2%) w ramieniu AAP+ADT+PBO	
	ITT	348 (NIR+AAP)	158 (45,4%) w ramieniu NIR+AAP+ADT	
		348 (AAP+ADT)	196 (56,3%) w ramieniu AAP+ADT+PBO	
TITAN (Chi 2021)	APA+ADT vs PBO+ADT	525 (APA+ADT)	257 (49,0%) w ramieniu APA+ADT	- Progresja choroby: 26,3% vs 49,5% - Zdarzenia niepożądane (AEs): 11,8% vs 6,6% - Wycofanie zgody: 6,9% vs 8,3%
		527 (PBO+ADT)	358 (67,9%) w ramieniu PBO+ADT	
LATITUDE (Fizazi 2019)	AAP+ADT vs PBO+ADT	597 (AAP+ADT)	340 (57,0%) w ramieniu AAP+ADT	- Progresja choroby: 35,0% vs 61,3% - Zdarzenia niepożądane (AEs): 8,2% vs 5,1% - Wycofanie zgody: 5,2% vs 6,8%
		602 (PBO+ADT)	490 (81,4%) w ramieniu PBO+ADT	
ARCHES (Armstrong 2019)	ENZ+ADT vs PBO+ADT	574 (ENZ+ADT)	135 (23,5%) w ramieniu ENZ+ADT	- Progresja choroby: 11,3% vs 29,73% - Zdarzenia niepożądane (AEs): 4,9% vs 3,6% - Wycofanie zgody: 4,4% vs 5,2%
		576 (PBO+ADT)	242 (42,0%) w ramieniu PBO+ADT	

Badanie	Interwencja vs Komparator	Liczebność grup (N)	Liczba (%) pacjentów wykluczonych / przerwanie leczenia (Drop-out rate)	Główne przyczyny przerwania uczestnictwa w badaniu
ENZAMET (Davis 2019)	ENZ+ADT vs NSAA+ADT	563 (ENZ+ADT) 562 (NSAA+ADT)	bd. w ramieniu ENZ+ADT bd. w ramieniu NSAA+ADT	• Progresja choroby: bd. • Zdarzenia niepożądane (AEs): bd. • Wycofanie zgody: 0,7% vs 1,4% • Utrata z obserwacji: 0% vs 0,4%
ARASENS (Smith 2022)	DAR+DOC+ADT vs PBO+DOC+ADT	651 (DAR+DOC+ADT) 655 (PBO+DOC+ADT)	352 (54,1%) w ramieniu DAR+DOC+ADT 526 (80,3%) w ramieniu PBO+DOC+ADT	• Progresja choroby: 32,4% vs 61,7% • Zdarzenia niepożądane (AEs): 11,1% vs 8,1% • Wycofanie zgody: 3,8% vs 5,3%
ARANOTE (Saad 2024)	DAR+ADT vs PBO+ADT	446 (DAR+ADT) 223 (PBO+ADT)	203 (45,5%) w ramieniu DAR+ADT 160 (71,1%) w ramieniu PBO+ADT	• Progresja choroby: 26,9% vs 45,3% • Zdarzenia niepożądane (AEs): 6,3% vs 9,9% • Wycofanie zgody: 7,6% vs 9,9%
STAMPEDE (Hoyle 2019, James 2017, Parker 2018, Sydes 2018)	AAP+ADT vs ADT vs RT+ADT vs DOC+ADT	501 (AAP+ADT) 1029 (ADT) 1032 (RT+ADT) 173 (DOC+ADT)	bd. w ramieniu AAP+ADT bd. w ramieniu ADT bd. w ramieniu AAP+ADT bd. w ramieniu ADT	• Progresja choroby: bd. • Zdarzenia niepożądane (AEs): bd. • Wycofanie zgody: bd.
CHAARTED (Sweeney 2015)	DOC+ADT vs ADT	397 (DOC+ADT) 393 (ADT)	bd. w ramieniu DOC+ADT bd. w ramieniu ADT	• Progresja choroby: bd. • Zdarzenia niepożądane (AEs): bd. • Utrata z obserwacji: 0,8% vs 0% • Wycofanie zgody: 2,8% vs 3,6%

4 Uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 10

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3. (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

- a) Wyjściową charakterystyką kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania AMPLITUDE, wykorzystując wyłącznie informacje dotyczące pacjentów z potwierdzoną mutacją BRCA 1/2. Nie przedstawiono jednak uzasadnienia, w jakim stopniu przyjęta charakterystyka odzwierciedla populację polskich pacjentów. Powyższe założenie wymaga wyjaśnienia i weryfikacji.*
- b) Nie wyjaśniono kryteriów uwzględnienia w analizie ekonomicznej poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia ocenianymi terapiami (np. nieuwzględnienia kosztu i obniżki użyteczności leukopenii). Ponadto proszę o wyjaśnienie czy w przypadku limfopenii i neutropenii obniżenie użyteczności przyjęto na poziomie -0,900 czy -0,090.*
- c) Przyjęta w analizie podstawowej wartość użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby (na podstawie badania AMPLITUDE) wydaje się być zawyżona, biorąc pod uwagę wartości tej użyteczności występujące w odnalezionych źródłach literaturowych. Zasadnym podejściem wydaje się przyjęcie w scenariuszu podstawowym wartości ww. użyteczności na podstawie danych z analizy NICE TA903, podobnie jak to uczyniono dla stanu zdrowia po progresji choroby.*
- d) W związku z brakiem danych na temat intensywności dawek (RDI) dla schematów leczenia mHSPC innych niż AAP+ADT w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej zasadne jest uwzględnienie jednakowych wartości wskaźnika RDI dla wnioskowanej interwencji i komparatorów.*
- e) W analizie niedostatecznie wyjaśniono przyjęcie w scenariuszu podstawowym kosztu wykonania badania genetycznego w celu wykrycia obecności mutacji BRCA jako nieróżniącego.*
- f) Przyjęty w analizie ekonomicznej koszt opieki końca życia jest zawyżony. Według danych zawartych w raporcie NIK3 dotyczących wartości rozliczonych świadczeń opieki paliatywnej średni koszt świadczenia OPH w I połowie 2024 roku dla pacjentów dorosłych wyniósł 11 750 zł. Ponadto koszt opieki terminalnej nie powinien być naliczany w przypadku każdego zgonu, ponieważ nie każdy pacjent onkologiczny w Polsce jest objęty taką opieką.*

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

- a) Analiza ekonomiczna dotyczyła zastosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA1/2. Oznacza to, że właściwa populacja pacjentów obejmuje wyłącznie pacjentów z potwierdzoną mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, w związku z czym należy przyjąć charakterystyki dla kohorty pacjentów BRCA+. Jako że nie odnaleziono uśrednionych danych dla Polskiej populacji pacjentów z mHSPC BRCA+ w obliczeniach przyjęto charakterystyki dla podgrupy pacjentów z badania *AMPLITUDE*. Jednocześnie podgrupa ta jest w pełni zbieżna z kryteriami włączenia pacjentów do terapii NIR+AAP+ADT w ramach programu lekowego, dlatego w całości odzwierciedla populację pacjentów z mHSPC BRCA+ w Polsce.
- b) Analitycy Agencji słusznie zauważyli błąd w raporcie do analizy ekonomicznej. W obliczeniach zastosowano wartość obniżenia użyteczności w przypadku wystąpienia limfopenii i neutropenii na poziomie -0,090 na podstawie analizy HTA *NICE TA 903*.
- c) Wartość użyteczności w stanie wolnym od progresji choroby potwierdzonej radiologicznie w analizie ekonomicznej została określona na podstawie danych z badania *AMPLITUDE* będącego badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanej interwencji. W badaniu wzięło udział 696 osób, z czego 387 stanowiło podgrupę z potwierdzoną mutacją BRCA1/2. W ramach badania zbierano dane od pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, który jest preferowany zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*. Średnią wartość użyteczności estymowano z wykorzystaniem mieszanego modelu z powtarzаныmi miarami (z ang. *mixed models for repeated measures*) wykorzystując wyłącznie informacje od pacjentów, którzy do tego momentu nie wykazywali progresji choroby. W *NICE TA 903* wykorzystano użyteczności pochodzące z analizy *NICE TA 712* dotyczącej zastosowania enzalutamidu w leczeniu pacjentów z mHSPC, bez różnicowania na obecność mutacji HRR czy też bardziej specyficznie z wyodrębnieniem podgrupy BRCA1/2, dla której wnioskowane jest rozpoczęcie refundacji produktu leczniczego Akeega. Należy mieć na uwadze, że odsetek pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2* wynosi ok. 12,7% (*BIA Akeega 2026*), przez co przyjęcie zestawu użyteczności właściwego dla pacjentów z mHSPC bez uwzględnienia specyfiki rozpatrywanej populacji wiązałoby się z dużą niepewnością przeprowadzonych obliczeń. W związku z powyższym przyjęcie wskazanego źródła w analizie podstawowej w przypadku wnioskowanego wskazania nie stanowi właściwego podejścia.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem zestawu użyteczności z analizy *NIICE TA 903*.

- d) W analizie podstawowej dla komparatorów w przypadku braku danych o RDI zastosowano wartość RDI na poziomie właściwym dla schematu AAP+ADT w oparciu o dane z badania *AMPLITUDE*, w którym wzięło udział 387 pacjentów z mutacją BRCA1/2, z czego 191 włączono do ramienia NIR+AAP+ADT, a 196 do ramienia AAP+ADT. Założenie to wynika z faktu, że zarówno octan abirateronu, apalutamid, enzalutamid i darolutamid należą do grupy inhibitorów receptora androgenowego ARPi (z ang. *Androgen Receptor Pathway Inhibitors*). Przyjęcie RDI na poziomie 100% dla wszystkich interwencji nie stanowiłoby właściwego podejścia, ponieważ w warunkach rzeczywistych dochodzi do pominięcia dawek leków lub redukcji dawki z przyczyn zależnych od pacjenta lub na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających chwilowej redukcji dawki, w związku z czym przyjęcie scenariusza o dawkowaniu leków zgodnym z ChPL w rzeczywistej praktyce klinicznej stanowi nierealne założenie.
- e) W analizie podstawowej w obliczeniach nie uwzględniono kosztów badania genetycznego uznając je za nieróżniące. Analiza została przeprowadzona dla wskazania leczenia dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA1/2. W celu potwierdzenia obecności mutacji konieczne jest wykonanie badania genetycznego u wszystkich pacjentów w celu zastosowania odpowiedniego schematu leczenia, stąd w oszacowaniach przyjęto, że badanie zostanie wykonane u wszystkich pacjentów niezależnie od tego jaki schemat leczenia ostatecznie otrzyma pacjent. Jako że świadczenie to zostanie rozliczone u wszystkich chorych, uwzględnienie go w obliczeniach nie wpłynie na inkrementalne wyniki analizy, stąd nie uznano za konieczne uwzględnienie wskazanej kategorii kosztowej w obliczeniach. Jednocześnie w celu zaznaczenia braku wpływu uwzględnienia kosztu badania genetycznego na wyniki inkrementalne analizy świadczenie to rozliczono w ramach analizy wrażliwości.
- f) Przytoczona przez Analityków Agencji kwota opieki terminalnej dotyczy 2024 r., gdzie w latach 2025-2026 nastąpił okres gwałtownej inflacji, co przełożyło się na wzrost wycen świadczeń w NFZ. W związku z zauważalnym trendem wzrostowym wyceny świadczeń należy oczekiwać, że koszt opieki terminalnej będzie wzrastał w kolejnych latach. Koszty opieki terminalnej w analizie podstawowej przyjęto na podstawie wartości zastosowanych w analizie *AE Blenrep 2025*. We wskazanej analizie koszty opieki terminalnej określono bazując na raporcie AOTMiT nr WT.521.5.2022 dotyczącego ustalenia taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej oraz danych NFZ na poziomie 21 646,15 zł. Powyższa wartość została zastosowana również w innych analizach ekonomicznych dotyczących chorób nowotworowych, m.in.

AE Breyanzi 2025 dotyczącej leczenia dorosłych chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) i chłoniaka grudkowego w stopniu 3B (FL3B) czy w *AE Balversa 2025* w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Odnosząc się do naliczania kosztów opieki terminalnej u wszystkich pacjentów z odnotowanym zdarzeniem zgonu, koszt opieki terminalnej przyjęty w analizie uwzględnia opiekę nad pacjentem zarówno w warunkach szpitalnych, ambulatoryjnych jak i domowych, dzięki czemu koszty zróżnicowano tak, by odpowiadały rzeczywistym kosztom związanym ze zdarzeniem zgonu. Odnosnie pacjentów, u których wystąpiło nagłe zdarzenie zgonu w trakcie przebiegu RGK, nieodnaleziono rzetelnych danych, które umożliwiłyby określenie odsetka pacjentów z chorobą terminalną objętych opieką paliatywną, w związku z czym właściwe jest przyjęcie konserwatywnego założenia o zastosowaniu opieki u wszystkich chorych.

4.2 Uwaga 11

Analiza nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przekazanym przez wnioskodawcę dokumencie elektronicznym występuje błąd uniemożliwiający otwarcie jego zawartości. W związku z tym proszę o przekazanie dokumentu umożliwiającego weryfikację i powtórzenie wszystkich kalkulacji.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dokument elektroniczny wraz z aktualizacją danych stanowi załącznik do niniejszego dokumentu (**Załącznik 3**).

5 Uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 12

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3 i 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności

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)

założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczania podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W wariantcie podstawowym BIA nie uwzględniono kosztów związanych z testowaniem genetycznym w kierunku obecności mutacji BRCA1/2. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, tj. leczenie dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów BRCA 1/2, zasadnym jest uwzględnienie ww. w kosztów analizie podstawowej, a nie w analizie wrażliwości, jak przedstawiono w przedłożonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet. Ponadto nie przedstawiono wyjaśnienia założenia nieróżniącego charakteru kosztów wykonania badania genetycznego w celu wykrycia obecności mutacji BRCA – koszty inkrementalne w scenariuszu analizy wrażliwości z uwzględnieniem kosztów testowania genetycznego są tożsame z kosztami inkrementalnymi w wariantcie podstawowym.

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono kosztów przeprowadzenia badania genetycznego uznając je za nieróżniące, co jest zgodne z założeniami przyjętymi w równolegle przeprowadzonej analizie ekonomicznej. Aktualnie w ramach programu lekowego B.56 w leczeniu mHSPC nie jest refundowana terapia z zastosowaniem inhibitorów PARP, co oznacza brak konieczności wykonywania badań genetycznych na obecność mutacji BRCA1/2. W przypadku rozpoczęcia refundacji terapii preparatem Akeega, testowanie genetyczne pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego stanie się standardem w celu zastosowania najlepszego możliwego leczenia w przypadku pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRCA1/2, w związku z czym przyjęto, że testowanie genetyczne będzie stosowane w każdym ramieniu leczenia i nie będzie stanowiło zmiennej różniącej między porównywanymi interwencjami. Jednocześnie w analizie wrażliwości przyjęto wariant, w którym koszty testowania genetycznego są uwzględniane we wszystkich ramionach leczenia, również w scenariuszu istniejącym co wynika z faktu, że terapie inhibitorami PARP są obecnie refundowane w leczeniu mCRPC, co oznacza, że wcześniejsze wykrycie mutacji BRCA pozwoli na wcześniejsze wdrożenie dedykowanego leczenia.

5.2 Uwaga 13

Analiza nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

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)

Wyjaśnienie: w przekazanym przez wnioskodawcę dokumencie elektronicznym występuje błąd uniemożliwiający otwarcie jego zawartości. W związku z tym proszę o przekazanie dokumentu umożliwiającego weryfikację i powtórzenie wszystkich kalkulacji.

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dokument elektroniczny wraz z aktualizacją danych stanowi załącznik do niniejszego dokumentu (Załącznik 3).

6 Uwagi dotyczące wskazania źródeł danych

6.1 Uwaga 14

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

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować:

- APD, BIA: Raport z badania syndykatowego OncoZoom przygotowany dla firmy Janssen dotyczący raka gruczołu krokowego (COGNOSCO 2025).
- AKL, AE: Janssen Research & Development. Interim Analysis 2 Clinical Study Report. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-mutated Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer. AMPLITUDE. Approved, Date: 23 January 2026.
- AKL: Johnson&Johnson. Akeega (niraparib/abiraterone acetate) for the treatment of adult patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and BRCA1/2 mutations. Network meta analysis – Technical Report. January 2026.

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Raport syndykatowy OncoZoom (COGNOSCO 2025) nie został załączony do analiz, ponieważ zgodnie z warunkami licencyjnymi określonymi przez jego autora, firmę Cognosco Sp. z o.o., raport jest chroniony prawami autorskimi. Warunki korzystania z raportu zabraniają jego przekazywania oraz udostępniania

osobom trzecim. W związku z powyższym Wnioskodawca nie jest uprawniony do przekazania raportu Agencji.

Jako **Załącznik 4.** przekazujemy: *Janssen Research & Development. Interim Analysis 2 Clinical Study Report. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair Gene-mutated Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer. AMPLITUDE. Approved, Date: 23 January 2026.*

Jako **Załącznik 5.** Przekazujemy: *Johnson&Johnson. Akeega (niraparib/abiraterone acetate) for the treatment of adult patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and BRCA1/2 mutations. Network meta analysis – Technical Report. January 2026.*

7 Dodatkowe prośby

7.1 Prośba 1

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen komparatorów przyjętych w analizach, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze dane pochodzące z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego, raportu KRN oraz danych NFZ.

7.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Mając na uwadze prośbę Analityków Agencji przeprowadzono aktualizację analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika o najnowsze dostępne dane na dzień aktualizacji, m.in.:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia zmieniające Obwieszczenie z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
- Tablice trwania życia GUS w 2025 r.
- Zarządzenie nr 75/2026/DGL z dnia 23.07.2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem

najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.53.1.2026. Data ukończenia 09.06.2026.

- Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 lipca 2026 r. w sprawie rekomendacji nr 84/2026 z dnia 9 czerwca 2026 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- Raport refundacyjny z dnia 03.08.2026 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–maj 2026 r.
- Komunikat DGL z dnia 30.07.2026 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2026 r.

Sprawdzono również wpływ aktualizacji danych Krajowego Rejestru Nowotworów, które obejmowały okres 1999-2023 r., co przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 17. Liczebność populacji docelowej.

Rok analizy	Po aktualizacji (KRN 1999-2023)		Przed aktualizacją (KRN 1999-2022)	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Liczba pacjentów	■	■	■	■

Ze względu na marginalny wpływ na liczebność całkowitej populacji, w aktualizacji dokumentu zachowano pierwotnie o liczebność populacji.

Dodatkowo w związku z rozszerzeniem wskazania dla darolutamidu o zastosowanie w skojarzeniu z depriacją androgenową (DAR) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami od 1 lipca 2026 r. przeprowadzono obliczenia w porównaniu NIR+AAP vs DAR oraz uwzględniono zastosowanie schematu DAR w analizie wpływu na budżet. Dane dotyczące skuteczności klinicznej dla DAR pochodziły z porównania pośredniego: [REDACTED]

W związku z brakiem danych dotyczących stosowania darolutamidu w skojarzeniu z ADT w Polsce do określenia udziałów rynkowych wykorzystano zagraniczne dane. Udziały stosowania DAR przyjęto na

podstawie retrospektywnego, kohortowego badania typu RWE *Raval 2025* oceniającego wdrożenie terapii skojarzonych w leczeniu mHSPC w USA. W ramach badania przeanalizowano dane z okresu 2016-2023 r. dla 10 717 mężczyzn z mHSPC. Na podstawie odnalezionych danych określono tempo wchodzenia DAR [REDACTED]

[REDACTED]. Udziały przyjęte w aktualizacji obliczeń przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Udziały terapii stosowanych w leczeniu mHSPC BRCA+.

Schemat	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
NIR+AAP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
APA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAR+DOC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ENZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AAP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
DAR	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza ekonomiczna

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej. Dodatkowo przedstawiono uśrednione wyniki dla wszystkich komparatorów ważone udziałami terapii przyjętych w drugim roku scenariusza istniejącego.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant z RSS.

Kategoria	NIR+AAP	AAP	APA	ENZ	DAR+DOC	DAR	NIR+AAP vs AAP	NIR+AAP vs APA	NIR+AAP vs ENZ	NIR+AAP vs DAR+DOC	NIR+AAP vs DAR	NIR+AAP vs MIX
Całkowite koszty												
Całkowite LY	5,60 LY	4,71 LY	4,67 LY	4,64 LY	5,68 LY	1,49 LY	0,89 LY	0,93 LY	0,96 LY	-0,08 LY	4,11 LY	0,86 LY
Całkowite QALY	5,06 QALY	3,96 QALY	3,84 QALY	3,61 QALY	4,81 QALY	1,65 QALY	1,10 QALY	1,22 QALY	1,45 QALY	0,25 QALY	3,41 QALY	1,16 QALY
ICER												
ICUR												
% vs WTP												
Przed aktualizacją [ICUR/zmiana]												

W wariantcie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka terapia wnioskowaną interwencją znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności technologii leczniczych na poziomie 245 tys. zł w porównaniu z leczeniem apalutamidem, enzalutamidem i darolutamidem (wartości ICUR kolejno [REDACTED]). W porównaniu z pozostałymi komparatorami schemat NIR znajduje się powyżej progu. Zmiana względem wyników przed aktualizacją wynosi od -0,2% w porównaniu z APA do 0,2% w porównaniu z AAP. Kolejna tabela przedstawia wyniki bez RSS.

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant bez RSS.

Kategoria	NIR+AAP	AAP	APA	ENZ	DAR+DOC	DAR	NIR+AAP vs AAP	NIR+AAP vs APA	NIR+AAP vs ENZ	NIR+AAP vs DAR+DOC	NIR+AAP vs DAR	NIR+AAP vs MIX
Całkowite koszty												
Całkowite LY	5,60 LY	4,71 LY	4,67 LY	4,64 LY	5,68 LY	1,49 LY	0,89 LY	0,93 LY	0,96 LY	-0,08 LY	4,11 LY	0,86 LY
Całkowite QALY	5,06 QALY	3,96 QALY	3,84 QALY	3,61 QALY	4,81 QALY	1,65 QALY	1,10 QALY	1,22 QALY	1,45 QALY	0,25 QALY	3,41 QALY	1,16 QALY
ICER												
ICUR												
% vs WTP												
Przed aktualizacją [ICUR/zmiana]												

Analogicznie jak w wariancie z uwzględnieniem RSS, wnioskowana terapia jest interwencją droższą i bardziej skuteczną w porównaniu ze wszystkimi komparatorami. Zmiana względem wyników analizy sprzed aktualizacji wynosi od -0,1% w porównaniu z APA do 0,1% w porównaniu z AAP. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet (z RSS).

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny	Wynik inkrementalny przed aktualizacją/zmiana
Rok 1				
Całkowite koszty				
Koszty lekowe				
w tym Akeega				
Koszty administracji leczenia				-15 631 zł/3,87%
Koszty diagnostyki i monitorowania				6 306 zł/7,05%
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				358 207 zł/-0,09%
Koszty dalszego leczenia				-322 150 zł/1,21%
Koszty opieki terminalnej				-4 663 zł/4,82%
Rok 2				
Całkowite koszty				
Koszty lekowe				
w tym Akeega				
Koszty administracji leczenia				-37 546 zł/4,20%
Koszty diagnostyki i monitorowania				48 064 zł/5,66%
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				879 231 zł/-0,16%
Koszty dalszego leczenia				-2 076 691 zł/0,64%
Koszty opieki terminalnej				-33 704 zł/5,29%

W pierwszych dwóch lata refundacji produktu leczniczego Akeega całkowite koszty leczenia mHSPC BRCA+ .

Porównanie wyników analizy wpływu na budżet przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 22 Wyniki analizy wpływu na budżet (z RSS).

Scenariusz	Z RSS		Bez RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Przed aktualizacją				
Scenariusz istniejący				

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)

Scenariusz	Z RSS		Bez RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy				
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)				
Po aktualizacji				
Scenariusz istniejący				
Scenariusz nowy				
Wydatki inkrementalne (sc. istniejący vs sc. nowy)				
Zmiana	0,60%	1,16%	0,20%	0,35%

Wynik inkrementalny jest wyższy od wyniku sprzed aktualizacji o 0,6-1,2%. Największą różnicę poszczególnych składowych kosztów uzyskano dla kosztów diagnostyki i monitorowania, co wynika ze zmiany sposobu rozliczania ryczałtu diagnostycznego.

Kwota refundacji produktu leczniczego Akeega wynosi [REDACTED].

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące oszacowanej liczby zrefundowanych opakowań leku Akeega oraz liczby pacjentów otrzymujących daną interwencję.

Tabela 23. Liczba zrefundowanych opakowań leku Akeega oraz liczba pacjentów leczonych w ramach poszczególnych schematów leczenia.

Parametr	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet (bez RSS).

Parametr	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Wynik inkrementalny	Wynik inkrementalny przed aktualizacją
Rok 1				
Całkowite koszty				
Koszty lekowe				
w tym Akeega				
Koszty administracji leczenia				-15 631 zł/3,87%
Koszty diagnostyki i monitorowania				6 306 zł/7,05%
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				358 207 zł/-0,09%
Koszty dalszego leczenia				-322 150 zł/1,21%
Koszty opieki terminalnej				-4 663 zł/4,82%
Rok 2				
Całkowite koszty				
Koszty lekowe				
w tym Akeega				
Koszty administracji leczenia				-37 546 zł/4,20%
Koszty diagnostyki i monitorowania				48 064 zł/5,66%
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				879 231 zł/-0,16%
Koszty dalszego leczenia				-2 076 691 zł/0,64%
Koszty opieki terminalnej				-33 704 zł/5,29%

W pierwszych dwóch lata refundacji produktu leczniczego Akeega całkowite koszty leczenia mHSPC BRCA+ wzrosną o [REDACTED]. Wynik inkrementalny jest niższy od wyniku sprzed aktualizacji o 0,2-0,4%. Kwota refundacji produktu leczniczego Akeega wynosi [REDACTED] w Roku 2.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Piśmiennictwo

- AE Balversa 2025** Kaczor MP i wsp. Balversa (erdafitynib) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym z podatnymi zmianami genetycznymi FGFR3, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia zawierającą inhibitor PD-1 lub PD-L1. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2025.
- AE Blenrep 2025** Kaczor MP i wsp. Blenrep (belantamab mafodotin) w leczeniu dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyto-wego, u których zastosowano co naj-mniej jedną linię leczenia stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (BLEN-Vd) oraz w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (BLEN-Pd), u cho-rych le-czonych uprzednio lenalidomidem. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków, 2025.
- AE Breyanzi 2025** Aestimo s.c. Breyanzi® (lizokaptagen maraleucel) w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) i chłoniaka gruczkowego w stopniu 3B (FL3B). Analiza ekonomiczna. Kraków 2025.
- 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.
- AUA/SUO 2026** Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2026). (Published 2020; Amended 2023, 2026). Dostępne online pod adresem: <https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/advanced-prostate-cancer#x22976>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2026 r.
- BTG 2026** McKay RR, Maughan BL, Morgans AK, Shore ND, Yu EY, Madan RA, Berchuck JE, Carthon BC, Finkelstein SE, Gomella L, Gorin MA, Hahn AW, Loeb S, Narayan VK, Petrylak DP, Ryan CJ, Tawagi K, Tran PT, Dorff T. Evolving strategies in prostate cancer: Emerging approaches and unmet needs from the Bridging the Gaps in Prostate Cancer expert panel. Cancer. 2026 Feb 15;132(4):e70304. doi: 10.1002/cncr.70304.
- CDA-AMC/CA-DTH 2026** CDA-AMC/CADTH. Generic Name: niraparib and abiraterone acetate. Therapeutic Area: Metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). Project Number: PC0460-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/niraparib-and-abiraterone-acetate>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2026 r.
- CUA-CUOG 2025** So AI, Chi K, Danielson B, Fleshner N, Kinnaird A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar SS, Vigneault E, Breau RH, Saad F. 2025 Canadian Urological Association-Canadian Uro-oncology Group Guideline: Metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer (Update). Can Urol Assoc J. 2025 May;19(5):E142-E152. doi: 10.5489/cuaj.9240.
- 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_2026-06-26-075609_mnhn.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.08.2026 r.
- G-BA 2026** G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, BRCA1/2-Mutationen, Kombination mit Prednis(ol)on und Androgendeprivationstherapie). Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1327/>

Data ostatniego dostępu: 12.08.2026 r.

- 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: 12.08.2026 r.
- IQWiG 2026** IQWiG. [A26-31] Niraparib/abiraterone acetate (metastatic prostate cancer) – Benefit assessment according to § 35a SGB V. Last updated 28.07.2026. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a26-31.html>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2026 r.
- NCCN 6.2026** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 6.2026 – July 28, 2026.
- NCPE 2026** NCPE. Niraparib + abiraterone acetate (Akeega®). Indication: Niraparib + abiraterone acetate (Akeega®) in combination with androgen deprivation therapy (ADT) is indicated for the treatment of adult patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and BRCA 1/2 mutations (germline and/or somatic). HTA ID 26008. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/niraparib-abiraterone-acetate-akeega-hta-id-26008/>
Data ostatniego dostępu: 12.08.2026 r.
- 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: 12.08.2026 r.
- Raval 2025** Raval AD, Lunacsek O, Korn MJ, Littleton N, Constantinovici N, George DJ. Real-World Evidence of Combination Therapy Use in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer in the United States From 2017 to 2023. *JCO Oncol Pract.* 2025;21(8):1174–1184. doi:10.1200/OP-24-00690