



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Akeega (niraparyb + abirateron)

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego:

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

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4131.6.2026

Data ukończenia: 16 września 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen - Cilag Polska Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen - Cilag Polska Sp. z o. o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)¹⁾ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen - Cilag Polska Sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)¹⁾ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Janssen - Cilag Polska Sp. z o. o., Pfizer Polska Sp. z o. o., Astellas Pharma Sp. z o. o., Bayer Sp. z o. o., AstraZeneca AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Janssen - Cilag Polska Sp. z o. o., Pfizer Polska Sp. z o. o., Astellas Pharma Sp. z o. o., Bayer Sp. z o. o., AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, z 2025 r. poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 Ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a–4b Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)¹⁾ i art. 35a Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen - Cilag Polska Sp. z o. o., Pfizer Polska Sp. z o. o., Astellas Pharma Sp. z o. o., Bayer Sp. z o. o., AstraZeneca AB.

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791).

Wykaz wybranych skrótów

AA	octan abirateronu
AAP	octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
ADT	terapia deprywacji androgenowej (ang. <i>androgen deprivation therapy</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APA	apalutamid
AR	receptor androgenowy (ang. <i>androgen receptor</i>)
ARPI	inhibitor szlaku receptora androgenowego (ang. <i>androgen receptor pathway inhibitor</i>)
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUA	ang. <i>American Urological Association</i>
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIA	analiza wpływu na budżet
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	ang. <i>Canadian Drug Agency</i>
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CSPC	rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ang. <i>castration sensitive prostate cancer</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAR	darolutamid
DAR+DOC	darolutamid w skojarzeniu z docetakselem;
DCO	data odcięcia danych (ang. <i>data cut-off</i>)
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i>
EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiation therapy</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENZ	enzalutamid
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRR	naprawa poprzez rekombinację homologiczną / szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention To Treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2026 r. poz. 612, 791)
LHRH	hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
mCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
mHSPC	hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIK	Najwyższa Izba Kontroli
NIR	niraparyb
NIR+AAP	niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NO	nie osiągnięto
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PARP	polimeraza poli ADP-rybozy (ang. <i>enzyme poly ADP ribose polymerase</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RGK	rak gruczołu krokowego
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
rPFS	przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (ang. <i>radiographic progression-free survival</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)

SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
StD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, 791)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	niderl. <i>Zorginstituut Nederland</i>

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.1.2. Ocena badań	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	45
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2. Wyniki analizy progowej	48
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości	49
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	51
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	53
6. Ocena analizy wpływu na budżet	55
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	55
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	55
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	57
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	57
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	59

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	61
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	62
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	63
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	66
10.	Źródła	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 12.06.2026 r.
PLR.4500.416.2026.15.SGÓ
PLR.4500.417.2026.15.MKA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 50 mg + 500 mg, 56 tabl., GTIN: 05413868122442;
 - Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane, 100 mg + 500 mg, 56 tabl., GTIN: 05413868122459;
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego: B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- 1236.1, Niraparyb + Octan abirateronu
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 50 mg, 56 tabl.:
 - 100 mg, 56 tabl.:
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Łżecka, 24
02-135, Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Akeega we wskazaniu: w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i terapią deprivacji androgenowej (ang. *androgen deprivation therapy*, ADT) w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer* mHSPC/ ang. *metastatic castration-sensitive prostate cancer*, mCSPC) i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną).

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

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Akeega

Opakowanie	Wariant	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]
Akeega (niraparyb + abirateron): • tabl. powł., 50 mg + 500 mg, 56 tabl., • tabl. powł. 100 mg + 500 mg, 56 tabl..	Bez RSS					Bezpłatnie	0,00
	Z RSS					Bezpłatnie	0,00

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

Problem zdrowotny

ICD-10: C61 - Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego (rak stercza, rak prostaty, RGK) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. Do oceny stopnia złośliwości, który koreluje ze stopniem zaawansowania i rokowaniem używana jest skala Gleasona. Skala opiera się na histologicznej ocenie 2 dominujących typów utkania zmiany nowotworowej, a następnie przypisaniu każdemu z nich punktów: od 1 (najmniej złośliwy) do 5 (najbardziej złośliwy).

Rak powstaje w 70% przypadków w obwodowej części gruczołu krokowego, często wielogniskowo. W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) rak prostaty, poza klasyfikacją TNM, może być również klasyfikowany jako:

- rak niskiego ryzyka (PSA <10 ng/mL, skala Gleasona <7, stopień zaawansowania klinicznego cT1-2);
- rak pośredniego ryzyka (PSA 10–20 ng/mL, skala Gleasona 7, stopień zaawansowania klinicznego cT1–2);
- rak wysokiego ryzyka – ograniczony do gruczołu krokowego: (PSA >20 ng/mL, skala Gleasona >7);
- rak wysokiego ryzyka – lokalnie zaawansowany (każde PSA, każdy stopień w skali Gleasona, stopień zaawansowania klinicznego cT3-4 i/lub cN+).

Do najważniejszych czynników ryzyka należą wiek oraz uwarunkowania genetyczne (kilkukrotnie większe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2023 roku liczba zachorowań na nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (ICD-10: C61) w grupie wiekowej 20–85+ lat wyniosła 23 710, a liczba zgonów 5 859.

Przeżycie zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70–85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50–75%. U chorych niekwalifikujących się

do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18–36 mies. Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo leczeni zachowawczo przeżywają średnio 4,5 roku, a chorzy z rozsiewem – 3–5 lat lub dłużej.

Źródło: APD wnioskodawcy, EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2026, Interna Szczeklika, KRN.

Alternatywne technologie medyczne

Opcje terapeutyczne najczęściej wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego to: terapia deprywacji androgenowej (ADT) w skojarzeniu z abirateronem, enzalutamidem, apalutamidem czy darolutamidem. Ponadto w przypadku pacjentów z masywnym rozsiewem choroby (ang. *high volume disease*) jako zalecaną terapię wymieniano głównie schemat obejmujący ADT w skojarzeniu z docetakselem i darolutamidem / abirateronem.

Aktualnie stosowane technologie medyczne wymieniane przez ekspertkę to: apalutamid/ darolutamid/ enzalutamid, docetaksel oraz octan abirateronu + docetaksel.

Technologie alternatywne wskazywane przez wnioskodawcę obejmują: ADT + apalutamid/ enzalutamid/ darolutamid/ octan abirateronu + prednizon lub prednizolon oraz ADT + darolutamid + docetaksel.

W ocenie analityków Agencji komparatory wskazane przez wnioskodawcę są zasadne, zgodne z aktualną praktyką kliniczną, statusem refundacyjnym oraz opiniami ekspertów.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W ocenie dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż obecnie liczba dorosłych pacjentów z uogólnionym rakiem gruczołu krokowego, wrażliwym na kastrację oraz mutacjami genów BRCA1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), którzy spełniają kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego wynosi 90, a nowe zachorowania to ok. 20 chorych rocznie. Ponadto Konsultant Wojewódzka wskazała, iż rozpoczęcie refundacji wnioskowanej interwencji może zwiększyć liczbę wykonywania testów diagnostycznych, potwierdzających obecność mutacji BRCA1/2. Jednocześnie w opinii dr Filipczyk-Cisarż w zapisach programu lekowego B.56, w sekcji „Badania przy kwalifikacji do leczenia”, powinna zostać uwzględniona konieczność wykonania testu diagnostycznego potwierdzającego obecność mutacji BRCA 1/2 w przypadku zastosowania terapii niraparybem i abirateronem, ze względu na fakt, iż „w badaniu III fazy AMPLITUDE wykazano szczególną korzyść dla pacjentów z mutacjami BRCA1/BRCA2”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niraparybu (NIR) + octanem abirateronu z prednizonem/ prednizolonem (AAP) + terapią deprywacji androgenowej (ADT) w porównaniu placebo z octanem abirateronu + prednizonem/ prednizolonem (AAP) + terapią deprywacji androgenowej (ADT), w leczeniu pacjentów z przerzutowym wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), z mutacjami w genach HRR (badanie AMPLITUDE).

Wyniki badania AMPLITUDE pochodzą z publikacji Attard 2025 i/lub z [] i dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 30,8 mies. dla pierwszej analizy interim (IA1) (DCO: 07.01.2025 r.) []

W badaniu AMPLITUDE zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wyodrębnionych na podstawie statusu mutacji BRCA1/2 oraz efektora HRR+, wykazano istotne statystyczne wydłużenie PFS u pacjentów leczonych NIR+AAP+ADT w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC+AAP+ADT. W podgrupie pacjentów z BRCA 1/2 ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby ocenianej przez badacza było o 48% niższe w grupie pacjentów leczonych NIR+AAP+ADT niż w grupie PLC+AAP+ADT (HR = 0,52; 95% CI: 0,37; 0,72). W podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 mediana rPFS w ramieniu NIR+AAP+ADT nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC+AAP+ADT wynosiła 26,0 mies.

[REDAKCE]

W badaniu AMPLITUDE końcową analizę przeżycia (OS) zaplanowano po wystąpieniu 389 zgonów w populacji ITT (tj. po 79 mies. trwania badania). Zgodnie z protokołem badania pierwszą analizę interim dla OS przeprowadzono równolegle z analizą rPFS (DCO: 07.01.2025 r.). [REDAKCE]

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) dane dotyczące OS były niedojrzałe (w populacji ITT raportowano 193 z 389 zgonów wymaganych do przeprowadzenia ostatecznej analizy OS). Zarówno w populacji ITT, populacji pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz populacji z efektorami HRR+ mediana OS nie została osiągnięta. Ponadto oszacowane wartości HR nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

[REDAKCE]

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) dane dotyczące czasu do progresji objawów (TSP) były niedojrzałe. Zarówno w populacji ITT, populacji pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz populacji z efektorami HRR+ mediana TSP nie została osiągnięta. Oszacowane wartości HR wskazywały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji objawów na korzyść NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT, we wszystkich analizowanych populacjach.

[REDAKCE]

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami NIR+AAP+ADT i PLC+AAP+ADT, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz w populacji z efektorami HRR+.

[REDAKCE]

Wyniki dotyczące oceny jakości życia nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczenia w zakresie całkowitego wyniku kwestionariuszy FACT-G, FACT-P oraz EQ-5D VAS. Jedyną istotną statystycznie różnicę odnotowano dla podskali funkcjonowania fizycznego (PWB) kwestionariusza FACT-P, gdzie pod koniec obserwacji stwierdzono większe pogorszenie wyniku w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie AAP+ADT+PLC ($p = 0,0467$). Różnica ta nie osiągnęła jednak progu istotności klinicznej.

Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań klinicznych porównujących NIR+AAP+ADT względem pozostałych komparatorów w ocenianym wskazaniu, wnioskodawca przeprowadził [REDAKCE]

[REDAKCE]

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego w populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2. W związku z oparciem metaanalizy sieciowej na wynikach badań przeprowadzonych w populacjach szerszych niż populacja docelowa objęta niniejszym wnioskiem, wiarygodne wnioskowanie o względnej skuteczności ocenianej interwencji względem komparatorów u pacjentów z mutacją BRCA1/2 jest obarczone niepewnością. Ponadto ograniczeniem analizy jest brak aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 11 marca 2026 r.),

Pewność uzyskanych wyników analizy klinicznej ogranicza również niedojrzałość danych dla punktu końcowego OS oraz

Analiza bezpieczeństwa

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 99,7% pacjentów w grupie NIR+AAP+ADT oraz u 98,0% pacjentów w grupie PLC+AAP+ADT. Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 75,2% i 58,9% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 39,2% pacjentów otrzymujących NIR+AAP+ADT oraz u 27,6% pacjentów leczonych PLC+AAP+ADT.

Wyniki pierwszej analizy interim (IA1) dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazywały na występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść NIR+AAP+ADT w porównaniu z PLC+AAP+ADT w zakresie: AEs ogółem, AEs o nasileniu 3–4. stopnia, ciężkich AEs (SAEs), AEs prowadzących do redukcji dawki oraz AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w zakresie: AEs prowadzących do zakończenia leczenia oraz AEs prowadzących do zgonu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ogółem (występujących u $\geq 15\%$ pacjentów) raportowanych w badaniu RCT AMPLITUDE w grupie NIR+AAP+ADT zaliczano: niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, zaparcia, nudności, zmęczenie oraz hipokaliemię. Z kolei do najczęstszych AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia w grupie NIR+AAP+ADT zaliczano: niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze oraz hipokaliemię.

Spośród AEs ogółem raportowanych w badaniu RCT AMPLITUDE istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT odnotowano w zakresie: niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, zaparć, nudności, zmęczenia, neutropenii, małopłytkowości, leukopenii, wymiotów oraz zmniejszenia masy ciała. W odniesieniu do wzrostu aktywności ALT odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT. Dla pozostałych AEs ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy badanymi grupami.

Spośród AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia raportowanych w badaniu RCT AMPLITUDE istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT odnotowano w zakresie: niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, neutropenii, małopłytkowości oraz leukopenii. W odniesieniu do wzrostu aktywności ALT odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT. Dla pozostałych AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy badanymi grupami.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej terapii (NIR+AAP) w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania wnioskowanej terapii z terapią AAP wyniósł ok. 903 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz ok. [REDACTED] z RSS, dla porównania z terapią APA – ok. 654 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, dla porównania z terapią ENZ – ok. 526 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, dla porównania z terapią DAR+DOC – ok. 3 mln zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, natomiast dla porównania z terapią DAR – ok. 507 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS. Wszystkie wartości ICUR bez RSS przekraczają próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 zł/QALY), natomiast wartości uwzględniające RSS znajdują się [REDACTED]

Przy oszacowanych wartościach ICUR ceny zbytu netto leku Akeega, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są równe wysokości progu opłacalności (244 821 zł/QALY) wynoszą odpowiednio: dla porównania z terapią AAP [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, dla porównania z terapią APA – [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, dla porównania z terapią ENZ – [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, dla porównania z terapią DAR+DOC – [REDACTED] bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS, natomiast dla porównania z terapią DAR – [REDACTED] bez RSS oraz [REDACTED] z RSS. W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Największy wpływ na zmienność wyników analizy uzyskano przy zmianie współczynników dopasowania krzywej OS w ramieniu NIR+AAP oraz w ramieniu komparatora. Znaczną zmienność odnotowano również przy zmianie parametrów dopasowania krzywych dla rPFS i czasu leczenia, a także przy zmianie rzeczywistej intensywności dawkowania w ramieniu wnioskowanej interwencji, skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat oraz przy alternatywnych wartościach użyteczności w stanie PFS i PPS (na podstawie NICE TA903).

W wariantcie uwzględniającym RSS prawdopodobieństwo tego, że wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 244 821 zł/QALY) w przypadku porównania: z terapią AAP wyniosło ok. [REDACTED], z terapią APA – ok. [REDACTED], z terapią ENZ – ok. [REDACTED], z terapią DAR+DOC – [REDACTED], a z terapią DAR – [REDACTED].

Głównym ograniczeniem analizy jest oparcie modelowania efektów zdrowotnych, dla komparatorów innych niż terapia AAP, na podstawie porównania pośredniego, w którym wykorzystano wyniki dla populacji ogólnej mHSPC, a nie dla populacji wnioskowanej (pacjentów z mutacją BRCA1/2). Ponadto w opinii analityków Agencji założenie o równej skuteczności terapii DAR+DOC+ADT i terapii AAP+DOC+ADT jest obarczone znaczną wątpliwością, [REDACTED].

W analizie pomijany jest również efekt kliniczny całej ścieżki leczenia, tj. możliwości zastosowania olaparybu w kolejnych liniach leczenia po stronie komparatorów, podczas gdy w ramieniu NIR+AAP stosowana jest głównie mniej skuteczna chemioterapia (co w analizie ma odzwierciedlenie w wyższych kosztach kolejnych linii terapii po stronie komparatorów).

Wątpliwości AOTMiT budzi również przyjęcie w analizie podstawowej wartości użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby na podstawie badania AMPLITUDE ([REDACTED]). Wartość ta wydaje się być zawyżona, biorąc pod uwagę wartości użyteczności dla ocenianego stanu zdrowia występujące w innych odnalezionych źródłach literaturowych. Należy zauważyć, że testowana w analizie wrażliwości alternatywna wartość tej użyteczności (0,806 wg NICE TA903) powoduje [REDACTED]

Dodatkowo w związku z brakiem danych na temat intensywności dawek (RDI) dla schematów leczenia innych niż NIR+AAP i AAP, w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej w ocenie analityków Agencji zasadne jest uwzględnienie jednakowych wartości wskaźnika RDI dla wnioskowanej interwencji i komparatorów, tym bardziej, że parametr ten ma znaczący wpływ na wyniki analizy (przyjęcie jednakowych wartości RDI (100%) skutkuje [REDACTED] w zależności od przyjętego komparatora).

Ponadto w analizie wnioskodawcy czas leczenia wnioskowaną terapią (NIR+AAP) modelowano niezależnie od czasu przebywania w stanie rPFS, natomiast w przypadku komparatorów, ze względu na brak danych, czas leczenia przyjęto jako równy czasowi do progresji choroby, co może prowadzić do zawyżenia kosztów po stronie tych terapii.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim (lata 2027–2028). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja objęta leczeniem w scenariuszu nowym wyniesie [] pacjentów w pierwszym oraz [] pacjentów w drugim roku refundacji.

Koszty całkowite w scenariuszu nowym wyniosą w pierwszym roku ok. [] i ok. [] w wariantcie bez i z uwzględnieniem RSS. W drugim roku koszty całkowite w scenariuszu nowym oszacowano na ok. [] i ok. [] odpowiednio w wariantcie bez i z RSS. Oszacowane koszty inkrementalne to ok. 6,5 mln zł i 25,0 mln zł w I. i II. roku przyjmując koszt produktu leczniczego Akeega bez uwzględnienia proponowanego RSS. Po uwzględnieniu RSS koszty inkrementalne w I. roku wyniosą ok. [] i ok. [] w II. roku refundacji.

W wariantcie minimalnym koszty inkrementalne oszacowano na [] w I roku, a w II roku na [] odpowiednio w wariantach z i bez uwzględnienia RSS. W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne oszacowano na [] w I roku, a w II roku na [] odpowiednio w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

Po przeprowadzonej deterministycznej analizie wrażliwości największy wpływ na inkrementalne [] płatnika publicznego miały warianty zakładające udziały schematów leczenia mHSPC na podstawie NFZ, założenie o nieuwzględnieniu RDI oraz modelowanie PFS dla NIR+AAP i AAP krzywą wykładniczą. W przypadku wariantu z uwzględnieniem proponowanego RSS dla produktu leczniczego Akeega przyjęcie założenia z udziałami schematów leczenia mHSPC na podstawie NFZ, wpływa na [] całkowitych kosztów inkrementalnych [] w stosunku do kosztów inkrementalnych przedstawionych w ramach analizy podstawowej w I. i II. roku analizy. W wariantcie bez uwzględnienia RSS największy wpływ na [] kosztów inkrementalnych ma przyjęcie założenia o nieuwzględnieniu RDI [] względem kosztów inkrementalnych w analizie podstawowej w I. i II. roku analizy. Przyjęcie założenia o modelowaniu PFS dla NIR+AAP i AAP krzywą wykładniczą natomiast powoduje nieznaczne [] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej [] w wariantcie z i bez uwzględnienia RSS dla Akeega.

W ramach obliczeń własnych wykonano oszacowania [] oraz z nieuwzględnieniem RDI []

Nieuwzględnienie RDI,

Głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność związana z oszacowaną liczebnością populacji docelowej oraz przyjętymi udziałami rynkowymi analizowanych terapii.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przesłanej opinii, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego.

Uwagi Analityków: Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Akeega jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) i **mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)**. Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Ponadto w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” finansowaniu podlega olaparyb, niraparyb w skojarzeniu octanem abirateronu oraz talazoparyb w skojarzeniu z enzulatamidem, w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami i obecnością mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2. W treści zarówno obowiązującego, jak i uzgodnionego programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w sekcji: Badania do kwalifikacji leczenia, nie zawarto zapisu dotyczącego potwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2. Jednocześnie jedno z badań do kwalifikacji do leczenia brzmi: *inne badania w razie wskazań klinicznych*. Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, na pytanie o zasadność uwzględnienia konieczności wykonania testu diagnostycznego, potwierdzającego obecność mutacji BRCA 1/2 w zapisach programu lekowego B.56, odpowiedziała: *Tak – gdyż w badaniu III fazy AMPLITUDE wykazano szczególną korzyść dla pacjentów z mutacjami BRCA1/BRCA2*.

W ocenie analityków Agencji należy zatem rozważyć uwzględnienie odrębnego zapisu w sekcji „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”, dotyczącego konieczności potwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację o trwającej ocenie 4 zagranicznych agencji (NICE – Wielka Brytania, NCPE – Irlandia, CDA-AMC – Kanada oraz ZN – Holandia), a także 1 decyzję o odmowie wczesnego dostępu we Francji (HAS) oraz 2 oceny stwierdzające brak udowodnienia dodatkowej korzyści (IQWiG i G-BA).

W uzasadnieniu decyzji o odmowie wczesnego dostępu wydanej przez HAS podkreślono, że w rozpatrywanym wskazaniu istnieją odpowiednie metody leczenia oraz że dostępne dane nie pozwalają na ocenę dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu leczniczego Akeega, ani na jednoznaczne określenie jej miejsca w strategii terapeutycznej w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami hormonalnymi (enzalutamid, darolutamid, apalutamid).

W ocenie G-BA oraz IQWiG dodatkowa korzyść niraparybu/octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT względem właściwej terapii porównawczej nie została udowodniona, przy jednoczesnym niekorzystnym profilu bezpieczeństwa.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Akeega (niraparyb + abirateron), tabletki powlekane: • 50 mg + 500 mg, 56 tabl., GTIN: 05413868122442; • 100 mg + 500 mg, 56 tabl., GTIN: 05413868122459.
Kod ATC	L01XK52
Droga podania	Doustnie.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Połączenie niraparybu, inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) i octanu abirateronu (prolek abirateronu), inhibitora CYP17 ukierunkowanego na dwie zależności onkogenne u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów HRR. Niraparyb jest inhibitorem enzymów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), PARP-1 i PARP-2, które odgrywają rolę w naprawie DNA. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano, że cytotoksyczność indukowana niraparybem może wiązać się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zwiększonym tworzeniem kompleksów PARP-DNA, co prowadzi do uszkodzenia DNA, apoptozy i śmierci komórki. Octan abirateronu jest zamieniany <i>in vivo</i> do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17α-hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17α-hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykoidów w nadnerczach
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych substancji czynnych. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza; 2) ukończony 18. rok życia; 3) stan sprawności: a) według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem, darolutamidem (nmCRPC), enzalutamidem (nmCRPC albo mCRPC przed podaniem docetakselu), albo b) według ECOG w przypadku leczenia apalutamidem (mHSPC), darolutamidem (mHSPC), enzalutamidem (mHSPC, mCRPC po wcześniejszym le-czeniu docetakselem), olaparybem albo niraparybem + octanem abirateronu (mHSPC, mCRPC) albo talazoparybem w skojarzeniu z enzalutamidem (mCRPC); 4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); 5) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 6) nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii; 7) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 8) brak rozpoznania raka stercza z różnicowaniem neuroendokrynnym lub raka drobnokomórkowego lub raka przewodowego. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1) stadium wrażliwości na kastrację; 2) obecność przerzutów potwierdzona w badaniu scyntygrafii kości lub przerzutów do tkanek miękkich w badaniach obrazowych (TK/MR); 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP; 4) niestosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami; 5) niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyjątkiem pacjentów, którzy są już w trakcie takiego leczenia maksymalnie od 45 dni); 6) niestosowanie wcześniejszego leczenia docetakselem (z wyjątkiem chorych, którzy otrzymali ≤ 6 cykli tego leczenia, i w jego trakcie nie wystąpiła progresja choroby); 7) obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1722/001 EU/1/23/1722/002 Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2023 r.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Akeega jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem: • w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej (ang. <i>androgen deprivation therapy</i>, ADT) w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną). • w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i>, mCRPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), u których nie jest wskazana chemioterapia.
Status leku sierociego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczania do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Akeega, program lekowy B.56.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) <https://pturol.org.pl/>;
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org/>;
- American Urological Association (AUA), <https://www.auanet.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.08.2026 roku i ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 19.04.2023 r. Uwzględniono 6 dokumentów (PTOK/PTU 2023, ESMO 2026, EAU/EANM/ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG 2026, NCCN 2026, AUA 2026 oraz aktualizacja wytycznych ASCO 2023).

Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych klinicznych, w leczeniu przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, najbardziej rekomendowanymi schematami leczenia jest terapia deprywacji androgenowej (ADT) w skojarzeniu z abirateronem, enzalutamidem, apalutamidem czy darolutamidem (Siła rekomendacji: ESMO – I, A; AUA – silna; NCCN – kategoria 1). Ponadto w przypadku pacjentów z masywnym rozsiewem choroby (ang. *high volume disease*) jako zalecaną terapię wymieniano głównie schemat obejmujący ADT w skojarzeniu z docetakselem i darolutamidem / abirateronem (Siła rekomendacji: PTOK/PTU – I, A; ESMO – II, A; AUA – silna; NCCN – kategoria 1; ASCO: silna).

Oceniana interwencja (ADT + niraparyb + abirateron) została uwzględniona w 3 dokumentach (NCCN 2026, EAU 2026, AUA 2026), jako opcja terapeutyczna wśród pacjentów z mHSPC oraz mutacją BRCA2 (Siła rekomendacji: EAU – słaba; NCCN – kategoria 2B, przydatne w określonych okolicznościach; AUA – opinia ekspertów).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK, PTU 2023 (Polska)	W wytycznych nie odniesiono się do terapii niraparybem w skojarzeniu z abirateronem oraz ADT, we wnioskowanym wskazaniu. Uogólniony, wrażliwy na kastrację rak prostaty (mCSPC) – Rekomendacje: • W leczeniu chorych na mCSPC nie powinno się stosować samodzielnej ADT (I, A). • Docetaksel skojarzony z ADT ma porównywalną skuteczność jak ADT skojarzona z nowoczesnymi lekami hormonalnymi (abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) w leczeniu chorych na mCSPC (I, A). • U wszystkich chorych na mCSPC w stadium masywnego rozsiewu należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej opartej na połączeniu ADT z NHA lub docetakselem (I, A). • Terapia 3-lekowa (ADT + docetaksel + abirateron lub darolutamid) charakteryzuje się największą aktywnością w leczeniu chorych na mCSPC (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Terapia 3-lekowa (ADT+docetaksel+abirateron/darolutamid) stanowi opcję z wyboru dla chorych na masywnie uogólnionego mCSPC (III, B). <i>Poziomy jakości dowodów naukowych</i> <i>I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</i> <i>III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów</i> <i>Kategorie rekomendacji</i> <i>A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>C — wskazania określone indywidualnie</i>
ESMO 2026 (Europa)	W wytycznych nie odniesiono się do terapii niraparybem w skojarzeniu z abirateronem oraz ADT, we wnioskowanym wskazaniu. Leczenie nowo rozpoznanego mCSPC – Rekomendacje: • Zdecydowanie zaleca się stosowanie ADT i inhibitorów szklaku receptora androgenowego (ARPI) u pacjentów z nowo rozpoznany rakiem prostaty o niskiej objętości (według konwencjonalnych metod obrazowania) w stadium mCSPC [I, A]. Zalecane opcje to: ○ ADT – abirateron (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – apalutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – enzalutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – darolutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 3). • ADT – docetaksel – ARPI można rozważyć u wybranych pacjentów z <i>de novo</i> mCSPC o niewielkiej objętości guza, którzy kwalifikują się do chemioterapii docetakselem [III, C]. Opcje to: ○ ADT – docetaksel – abirateron (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4; niezatwierdzone przez EMA i FDA); ○ ADT – docetaksel – darolutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – docetaksel – enzalutamid (niezatwierdzone przez EMA i FDA). • Schemat ADT – docetaksel – ARPI jest zalecany u pacjentów z mCSPC o dużej objętości nowotworu typu <i>de novo</i>, którzy kwalifikują się do chemioterapii docetakselem [II, A]. Zalecane opcje to: ○ ADT – docetaksel – abirateron (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4; niezatwierdzone przez EMA i FDA); ○ ADT – docetaksel – darolutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – docetaksel – enzalutamid (niezatwierdzone przez EMA ani FDA). • ADT – ARPI jest zalecane dla pacjentów z <i>de novo</i> rozległą chorobą, u których nie można zastosować docetakselu [I, A]. Zalecane opcje to: ○ ADT – abirateron (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – apalutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – enzalutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – darolutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 3). • U pacjentów z <i>de novo</i> mCSPC o małej objętości guza zaleca się radioterapię guza pierwotnego w połączeniu z leczeniem ogólnoustrojowym [II, A]. Podejście to można również zalecić pacjentom z <i>de novo</i> mCSPC o dużej objętości guza, biorąc pod uwagę jego profilaktyczne działanie w zakresie ciężkich objawów ze strony układu moczowo-płciowego [II, B]. U pacjentów otrzymujących ADT – docetaksel – ARPI radioterapię prostaty należy rozpocząć po zakończeniu leczenia docetakselem [III, A]. • Zalecany czas trwania leczenia ogólnoustrojowego w przypadku <i>de novo</i> mCSPC wynosi sześć cykli w przypadku docetakselu [III, A], do momentu progresji choroby w przypadku ARPI [III, A] oraz przez całe życie w przypadku ADT [III, A]. Indywidualne podejście należy omawiać w każdym przypadku, biorąc pod uwagę odpowiedź na leczenie, choroby współistniejące oraz tolerancję leczenia [III, A]. • Miesięczne podawanie kwasu zoledronowego lub denosumabu nie jest zalecane w przypadku mCSPC [II, E]. • Zastosowania ADT w skojarzeniu z docetakselem nie jest zalecane w przypadku mCSPC [I, D]. Jeśli lek z grupy ARPI nie jest dostępny, w przypadku pacjentów w dobrym stanie fizycznym z <i>de novo</i> mCSPC zaleca się ADT – docetaksel [I, A; wynik w skali: ESMO–MCBS v2.0: 3]. • Nie zaleca się monoterapii ADT [I, D] i należy ją stosować wyłącznie u wybranych pacjentów w złym stanie fizycznym, których oczekiwana długość życia jest krótka [I, C]. Leczenie w przypadku nawrotu mCSPC po leczeniu miejscowym – Rekomendacje: • Terapia ADT w połączeniu z ARPI jest zalecana przede wszystkim u pacjentów z metachronicznym rakiem prostaty o niewielkiej objętości (mCSPC) [II, A]. Zalecane opcje to: ○ ADT – apalutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – enzalutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 4); ○ ADT – darolutamid (wynik w skali ESMO–MCBS v2.0: 3). • Decyzja o leczeniu metachronicznego mCSPC o niewielkiej objętości za pomocą ADT – ARPI powinna być rozważona w kontekście oczekiwanej długości życia i chorób współistniejących [II, A]. • Docetaksel nie jest zalecany u pacjentów z metachronicznym mCSPC o niewielkiej objętości [II, E].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Zaleca się stosowanie ADT – ARPI u pacjentów z metachronicznym mCSPC o dużej objętości [II, A]. Zalecane opcje to: ○ ADT – apalutamid (wynik ESMO-MCBS v2.0: 4); ○ ADT – enzalutamid (ocena ESMO-MCBS v2.0: 4); ○ ADT – darolutamid (ocena ESMO-MCBS v2.0: 3). • ADT – docetaksel – ARPI można również zalecić u pacjentów z metachronicznym mCSPC o dużej objętości [II, B]. Zalecane opcje to: ○ ADT – docetaksel – darolutamid (wynik w skali ESMO-MCBS v2.0: 4); ○ ADT – docetaksel – enzalutamid (niezatwierdzone przez EMA i FDA). <i>Jakość dowodów:</i> <i>I Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania klinicznego o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;</i> <i>II Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności;</i> <i>III Prospektywne badania kohortowe;</i> <i>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i> <i>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>A Silne dowody na skuteczność i znaczącą korzyść kliniczną; zdecydowanie zalecane;</i> <i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie zalecane;</i> <i>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.); opcjonalne;</i> <i>D Umiarkowane dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane;</i> <i>E Silne dowody przemawiające przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki, nigdy niezalecane.</i>
EAU, EANM, ESTRO, ESUR, ISUP, SIOG 2026 (Europa)	Zalecenia dotyczące pierwszej linii leczenia w przypadku przerzutowego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego • Należy zaproponować natychmiastowe leczenie ogólnoustrojowe polegające na terapii depriwacji androgenów (ADT) w celu złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka potencjalnie poważnych powikłań zaawansowanej choroby (ucisk rdzenia kręgowego, złamania patologiczne, niedrożność moczowodu) u pacjentów z objawowym stopniem M1 [Siła zalecenia: silne]. • Należy zaproponować krótkotrwałe podawanie antagonisty receptora androgenowego (AR) starszej generacji pacjentom z chorobą w stadium M1, rozpoczynając terapię agonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zjawiska „zaostżenia” [Siła zalecenia: słabe]. • Na początku terapii ADT należy zaproponować pacjentom z groźącymi powikłaniami, tj. ucisk rdzenia kręgowego lub niedrożność ujścia pęcherza, stosowanie antagonistów LHRH lub orchidektomię [Siła zalecenia: silne]. • Nie należy stosować monoterapii antagonistami receptorów androgenowych u pacjentów z chorobą w stadium M1 [Siła zalecenia: silne]. • Nie należy proponować monoterapii ADT pacjentom, u których po raz pierwszy rozpoznano chorobę w stadium M1, jeśli nie występują u nich przeciwwskazania do terapii skojarzonej, a ich oczekiwana długość życia jest wystarczająca, aby odnieść korzyści z terapii skojarzonej (≥1 rok) oraz są gotowi zaakceptować zwiększone ryzyko wystąpienia działania niepożądanego [Siła zalecenia: silne]. • Należy zaproponować terapię ADT w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem, apalutamidem, enzalutamidem lub rezvilutamidem pacjentom z chorobą w stadium M1, którzy kwalifikują się do tego schematu leczenia [Siła zalecenia: silne]. • Należy zaproponować terapię skojarzoną ADT z darolutamidem pacjentom z chorobą w stadium M1, którzy kwalifikują się do tego schematu leczenia [Siła zalecenia: słabe]. • Pacjentom z chorobą w stadium M1, którzy kwalifikują się do leczenia docetakselem, należy proponować ten lek wyłącznie w skojarzeniu z ADT oraz abirateronem lub darolutamidem [Siła zalecenia: silne]. • Należy zbadać pacjentów z chorobą w stadium M1 pod kątem aberracji somatycznych lub germinalnych, ponieważ mogą oni kwalifikować się do dodania niraparibu do terapii ADT w skojarzeniu z abirateronem [Siła zalecenia: słabe]. • Należy stosować ADT w skojarzeniu z radioterapią prostaty (z wykorzystaniem dawek do równowartości 72 Gy w frakcjach po 2 Gy) u pacjentów, u których po raz pierwszy rozpoznano chorobę w stadium M1 i którzy mają niewielką objętość ogniska nowotworowego według kryteriów CHARTED [Siła zalecenia: silne]. • Nie należy proponować terapii ADT w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym pacjentom z rozpoznaniem M1 poza ramami badań klinicznych [Siła zalecenia: silne]. • Terapię ukierunkowaną na przerzuty należy proponować pacjentom z rozpoznaniem M1 wyłącznie w ramach badań klinicznych lub dobrze zaprojektowanego prospektywnego badania kohortowego. [Siła zalecenia: silne]. <i>Poziom i rodzaj dowodów:</i> <i>1a – Dowody uzyskane z metaanalizy badań randomizowanych;</i> <i>1b – Dowody uzyskane z co najmniej jednego badania z randomizacją;</i> <i>2a – Dowody uzyskane z jednego dobrze zaprojektowanego badania kontrolowanego bez randomizacji;</i> <i>2b – Dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego;</i> <i>3 – Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, tj. badania porównawcze, badania korelacji i opisy przypadków;</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	4 – Dowody uzyskane z raportów komitetów ekspertów lub opinii albo doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów. Każde zalecenie powinno być ocenione jako "silne" lub "słabe" i uzasadnione poprzez wykorzystanie najsilniejszych, istotnych klinicznie danych.
NCCN 2026 (Stany Zjednoczone)	Leczenie raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację (CSPC) <u>Przerzutowe nowotwory synchroniczne o niewielkiej objętości (ang. low volume) lub synchroniczne oligometastatyczne:</u> ADT w skojarzeniu z jednym z poniższych leków: - Preferowane: - abirateron (kategoria 1); - apalutamid (kategoria 1); - enzulutamid (kategoria 1); - Inne rekomendowane: - darolutamid (kategoria 2B); lub ADT w skojarzeniu z docetakselem i jednym z poniższych leków (tylko w przypadku choroby o niewielkiej objętości): - abirateron (kategoria 2B); - apalutamid (kategoria 2B); - enzulutamid (kategoria 2B); - darolutamid (kategoria 2B); lub ADT w skojarzeniu z EBRT lub ADT + EBRT i jednym z poniższych leków: - abirateron; - apalutamid (kategoria 2B); - enzulutamid (kategoria 2B); - docetaksel (kategoria 2B); lub ADT z: Przydatne w określonych okolicznościach: niraparyb + abirateron (tylko BRCA2) (kategoria: 2B); <u>Nowotwory przerzutowe metachroniczne o niewielkiej objętości (ang. low volume):</u> ADT w skojarzeniu z jednym z poniższych leków: - Preferowane: - abirateron (kategoria 1); - apalutamid (kategoria 1); - enzulutamid (kategoria 1); lub ADT z: Przydatne w określonych okolicznościach: niraparyb + abirateron (tylko BRCA2) (kategoria: 2B); <u>Nowotwory przerzutowe M1 z masywnym rozsiewem (ang. high volume):</u> ADT w skojarzeniu z docetakselem i jednym z poniższych leków: - Preferowane: - abirateron (kategoria 1); - darolutamid (kategoria 1); - Inne rekomendowane: - apalutamid (kategoria 2B); - enzulutamid (kategoria 2B); lub ADT w skojarzeniu z jednym z poniższych leków: - Preferowane: - abirateron (kategoria 1); - apalutamid (kategoria 1); - enzulutamid (kategoria 1); - Inne rekomendowane: - darolutamid; lub ADT z: Przydatne w określonych okolicznościach: niraparyb + abirateron (tylko BRCA2). Wszystkie rekomendacje są kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej. Kategoria rekomendacji: 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 badanie randomizowane III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN (≥85%) do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN (≥85%) do zasadności rekomendacji;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN (≥50% i <85%); 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej; Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników; Interwencje przydatne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem).
AUA 2026 (Stany Zjednoczone)	Leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (mHSPC): - Lekarze powinni proponować pacjentom z mHSPC terapię antyandrogenową (ADT) z zastosowaniem agonistów lub antagonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) albo kastrację chirurgiczną. [Zalecenie silne; poziom dowodów: B]. - Oprócz ADT lekarze powinni również proponować większości pacjentom z mHSPC terapię ukierunkowaną na szlak androgenowy z zastosowaniem octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, apalutamidem, enzalutamidem lub darolutamidem [Zalecenie silne; poziom dowodów: A]. - U wybranych pacjentów z mHSPC lekarze powinni zaproponować ADT w skojarzeniu z docetaksemem oraz octanem abirateronu i prednizonem lub darolutamidem. [Silne zalecenie; poziom dowodów: A (abirateron) / B (darolutamid)]. - U wybranych pacjentów z mHSPC lekarze mogą zaproponować pierwotną radioterapię prostaty w połączeniu z ADT z/bez ARPI [Zalecenie warunkowe; poziom dowodów: C]. - Lekarze nie powinni proponować antyandrogenów pierwszej generacji (bikalutamidu, flutamidu, nilutamidu) w skojarzeniu z agonistami LHRH u pacjentów z mHSPC, z wyjątkiem sytuacji, gdy ma to na celu zablokowanie gwałtownego wzrostu stężenia testosteronu [Zalecenie silne; poziom dowodów: A]. U pacjentów z mHSPC z mutacjami genów HRR, w szczególności BRCA2, lekarze mogą zaproponować leczenie skojarzone ADT, abirateronu i niraparibu. [Opinia ekspertów]. <i>Siła dowodów dowodów:</i> A (wysoka) – duża pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do szacowanego efektu; B (umiarkowana) – umiarkowana pewność co do szacowanego efektu; prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny; C (niska) – pewność co do oszacowania efektu jest ograniczona; prawdziwy efekt może być znacząco różny od oszacowanego efektu; (bardzo niska) – bardzo mała pewność co do oszacowania efektu; prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacząco różnił się od oszacowanego efektu. <i>Siła zalecenia:</i> Silne – zalecenia stwierdzające, że dane działanie powinno (korzyści przeważają nad ryzykiem/obciążeniami) lub nie powinno (ryzyko/obciążenia przeważają nad korzyściami) zostać podjęte, ponieważ korzyść netto lub szkoda netto jest znaczna. Zalecenia Umiarkowane – zalecenia o charakterze kierunkowym, zgodnie z którymi dane działanie powinno (korzyści przeważają nad ryzykiem/obciążeniami) lub nie powinno (ryzyko/obciążenia przeważają nad korzyściami) zostać podjęte, ponieważ korzyść netto lub szkoda netto jest umiarkowana. Warunkowe – zalecenia o charakterze niewskazującym, stosowane w sytuacjach, gdy dowody wskazują, że nie ma wyraźnej korzyści netto ani szkody netto, gdy korzyści i szkody są ściśle zrównoważone lub gdy równowaga między korzyściami a ryzykiem/obciążeniami jest niejasna.
ASCO 2023 Update (Stany Zjednoczone)	Postępowanie w przypadku niekastracyjnego (ang. <i>noncastrate</i>) zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka gruczołu krokowego – Rekomendacje: - W przypadku pacjentów z przerzutowym, masywnie rozsianym (ang. <i>high volume</i>) rakiem prostaty, zgodnie z definicją CHAARTED (co najmniej cztery przerzuty do kości, z których co najmniej jeden znajduje się poza kręgosłupem lub miednicą, i/lub obecność jakiegokolwiek choroby trzewnej), którzy są kandydatami do leczenia chemioterapią, ale nie chcą lub nie mogą poddać się terapii trójskładnikowej, należy zaproponować docetaksel w połączeniu z ADT [Siła zalecenia: silna; jakość dowodów: wysoka]. - W przypadku pacjentów z <i>de novo</i> przerzutowym, masywnie rozsianym rakiem prostaty, zgodnie z definicją z badania CHAARTED, którym proponuje się terapię ADT w skojarzeniu z chemioterapią docetaksemem, należy zaproponować terapię trójkową (abirateron i prednizon w skojarzeniu z ADT i docetaksemem) [Siła zalecenia: silna (dla pacjentów z rozległym rozsiewem wg CHAARTED); jakość dowodów: wysoka]. - W przypadku pacjentów z <i>de novo</i> rakiem prostaty i którym proponuje się terapię ADT w skojarzeniu z chemioterapią docetaksemem, należy zaproponować terapię trójkową (darolutamid w skojarzeniu z ADT i docetaksemem) [Siła zalecenia: silna; jakość dowodów: wysoka]. - Pacjentom z przerzutowym rakiem prostaty, w tym z chorobą przerzutową <i>de novo</i> i po wcześniejszym leczeniu, np. poddano radykalnej prostatektomii lub radioterapii w przypadku choroby zlokalizowanej, należy zaproponować terapię ADT w skojarzeniu z enzalutamidem [Siła zalecenia: silna; jakość dowodów: wysoka].

ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *androgen deprivation therapy*); ARPI – inhibitor szlaku receptora androgenowego (ang. *androgen receptor pathway inhibitor*); AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*); LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*); CSPC – rak gruczołu krokowego wrażliwy na kastrację (ang. *castration sensitive prostate cancer*); EBRT – radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. *external beam radiation therapy*); HRR – naprawa poprzez rekombinację homologiczną (ang. *homologous recombination repair*)

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
apalutamid + terapia deprywacji androgenów	TAK	„W warunkach polskich we wnioskowanym wskazaniu finansowaniem objęte są niesteroidowe antyandrogeny II generacji: apalutamid, enzalutamid oraz darolutamid w skojarzeniu z docetakselem, jako terapie dodane do ADT. Leki te udostępniane są chorym na mHSPC bez względu na obecność lub brak obecności specyficznych zmian molekularnych w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)” (...). Terapie te stanowią standardowe postępowanie u chorych na mHSPC rekomendowane wytycznymi klinicznymi (...). W leczeniu mHSPC finansowany jest również octan abirateronu + prednizon/prednizolon [AAP] + ADT. Również skojarzenie AAP + ADT jest zalecane wytycznymi klinicznymi (...). W ramach katalogu chemioterapii finansowaniem objęty jest również docetaksel. Należy jednak wskazać, że skojarzenia docetakselu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem oraz ADT oraz docetakselu z ADT nie stanowią właściwego komparatora dla produktu leczniczego Akeega. Wynika to z oczekiwanej praktyki klinicznej, której też odpowiada specyfika populacji włączonej do badania klinicznego. W badaniu <i>AMPLITUDE</i> część chorych otrzymała już wcześniej leczenie docetakselem w ramach standardowej opieki (...). W tym kontekście, ze względu na sekwencję leczenia oraz profil chorych, schematy trójkowy docetaksel + AAP + ADT (...) nie stanowią właściwych komparatorów dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji. Tym samym należy wskazać, że terapie apalutamidem + ADT lub enzalutamidem + ADT lub darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem + ADT lub octanem abirateronu + prednizon/prednizolon [AAP] + ADT stanowią właściwe komparatory dla ocenianej interwencji.”	Wybór zasadny, zgodny z aktualną praktyką kliniczną, statusem refundacyjnym oraz opiniami ekspertów.
enzalutamid + terapia deprywacji androgenów	TAK		
octan abirateronu + prednizon / prednizolon + terapia deprywacji androgenów	TAK		
darolutamid + terapia deprywacji androgenów	TAK		
darolutamid + docetaksel + terapia deprywacji androgenów	TAK		

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli (wiek ≥ 18 lat); - histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego krokowego z przerzutami w stadium wrażliwości na kastrację (mHSPC); - potwierdzona obecność mutacji BRCA1/2 (zarodkowych i/lub somatycznych); - stan sprawności 0–2 wg ECOG.	- dzieci lub młodzież (wiek < 18 lat); - rak gruczołu krokowego bez przerzutów lub w stadium oporności na kastrację - obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; - stosowanie wcześniejszego leczenia inhibitorami PARP; - stosowanie wcześniejszego leczenia niesteroidowymi antyandrogenami; - stosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu (z wyj. pacjentów badaniach dla NIR+AAP, którzy są już w trakcie takiego leczenia maksymalnie od 45 dni); - stosowanie wcześniejszego leczenia docetakselem w badaniach dla NIR+AAP (z wyj. chorych, którzy otrzymali ≤ 6 cykli tego leczenia, i w jego trakcie nie wystąpiła progresja choroby); - dopuszczano włączenie badań prowadzonych w szerszej populacji chorych wyróżnianej z uwagi na obecność zmian molekularnych tj. ze zmianami HRR, poszukując następnie wyników w podgrupie docelowej.	–
Interwencja	niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz prednizonem lub prednizolonem (NIR + AAP) + ADT dawkowane zgodnie z aktualną ChPL Akeega +/- placebo.	dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL Akeega.	–
Komparatory	- octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (AAP) + ADT dawkowane zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo; - apalutamid w monoterapii (APA) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo; - darolutamid (DAR) w skojarzeniu z docetakselem + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo; - darolutamid (DAR) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo; - enzalutamid w monoterapii (ENZ) + ADT dawkowany zgodnie z aktualną ChPL +/- placebo.	- komparatory inne niż zdefiniowane; - dawkowanie niezgodnie z aktualną ChPL	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	- skuteczność kliniczna: - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS), - odpowiedź na leczenie (ORR), - czas do progresji objawów (TSP), - czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST), - czas do progresji PSA (TPSA), - przeżycie wolne od drugiej progresji choroby, - jakość życia; - bezpieczeństwo.	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku; - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa).	–
Typ badań	- NIR+AAP: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo; - porównanie pośrednie: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania wczesnej, I/II fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	–
Inne kryteria	publikacje w języku polskim lub angielskim	–	–

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niraparybu (NIR) + octanem abirateronu z prednizonem/ prednizolonem (AAP) + terapią deprywacji androgenowej (ADT) w porównaniu z placebo i octanem abirateronu + prednizonem/ prednizolonem (AAP) + terapią deprywacji androgenowej (ADT), w leczeniu pacjentów z przerzutowym wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), z mutacjami w genach HRR (badanie AMPLITUDE).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 31.08.2026 r.

W wyniku wyszukiwania analityków Agencji zidentyfikowano publikacje Pieczonka 2025³. Należy jednak podkreślić, że ma ona charakter doniesienia konferencyjnego i koncentruje się na znaczeniu wykonywania badań genomowych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego. Publikacja ta nie dostarcza szczegółowych danych dotyczących punktów końcowych wyników badania AMPLITUDE, a jej głównym celem jest podkreślenie roli diagnostyki molekularnej w identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań klinicznych porównujących NIR+AAP+ADT względem pozostałych komparatorów w ocenianym wskazaniu, wnioskodawca przeprowadził

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych.

Skrótowa charakterystyka badania AMPLITUDE została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrókowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
AMPLITUDE (NCT04497844) <i>Attard 2025</i> (publikacja)	randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy;	Grupa interwencji: niraparyb + octan abirateronu + prednizon, doustnie.	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> Wiek ≥ 18 lat (lub wiek wyrażenia zgody, zgodnie z lokalnymi regulacjami)	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS, z ang. <i>radiographic Progression-Free Survival</i>) w ocenie badacza, definiowane jako

³Pieczonka C, Agarwal N, Graff J, et al. Interim Analyses of AMPLITUDE (Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer with Homologous Recombination Repair Gene Alterations): the Importance of Genomic Testing" Journal of molecular diagnostics, 2025, 27(11), S155.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<i>główna), Rathkopf 2025 (doniesienie konferencyjne),</i> <u>Źródło finansowania:</u> Johnson & Johnson	- wieloośrodkowe (204 ośrodki w 32 krajach, w tym w Polsce); - hipoteza: <i>superiority</i>; - stratyfikacja: rodzaj zmutowanego genu HRR (BRCA2, CDK12, inne), wcześniejsze leczenie docetakselem (tak, nie) oraz wielkość zmian przerzutowych (wysoka, niska objętość zmian); - spośród 696 pacjentów poddanych randomizacji: - populacja ITT (ang. <i>Intention-to-Treat</i>): 696 pacjentów (po 348 w ramieniu interwencji i komparatora); - podgrupa z mutacją BRCA1/2: 191 pacjentów w ramieniu interwencji i 196 w ramieniu komparatora; - populacja włączona do analizy bezpieczeństwa (695 pacjentów: 347 w ramieniu interwencji i 348 w ramieniu komparatora); - Populacje wyróżnione w badaniu (zawarte geny): - BRCA: BRCA1, BRCA2; - Efektory HRR: wszystkie powyższe + BRIP1, PALB2, RAD51B, RAD54L; - ITT: wszystkie powyższe + CDK12, CHEK2, FANCA. - W ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) zaplanowano wykonanie	- dawkowanie: 200 mg NIR + 1000 mg AA + 5 mg prednizonu - postać: 2 tabletki łączone (FDC) zawierające 100 mg niraparybu i 500 mg AA, 4 tabletki placebo dopasowane do tabletek zawierających wyłącznie AA, plus tabletki z 5 mg prednizonu. <u>Grupa kontrolna</u> (N=348): placebo + octan abirateronu + prednizon doustnie. - dawkowanie: placebo + 1000 mg AA + 5 mg prednizonu - postać: 2 tabletki placebo, dopasowane do tabletek FDC zawierających niraparyb + AA, 4 tabletki zawierające po 250 mg AA, plus tabletki z 5 mg prednizonu Leczenie podawane w 28-dniowych cyklach.	- Rozpoznanie gruczolakoraka gruczołu krokowego w badaniu histopatologicznym - Choroba przerzutowa, z obecnością przerzutów udokumentowaną za pomocą TK lub MRI (w przypadku zmian w tkankach miękkich) albo scyntygrafii kości z użyciem technetu-99m (w przypadku zmian kostnych). U pacjentów z pojedynczą zmianą kostną stwierdzoną w scyntygrafii z użyciem 99mTc, bez innych pozawęzłowych zmian przerzutowych, wymagane jest potwierdzenie przerzutu do kości w TK lub MRI. - uczestnicy z chorobą obejmującą wyłącznie węzły chłonne nie kwalifikują się do udziału w badaniu. - Przynajmniej jedna szkodliwa (deleterious), germinalna lub somatyczna zmiana w obrębie genów HRR: BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L - Status sprawności oceniony na 0-2 wg ECOG; - Terapia deprywacji androgenów, ADT (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna) rozpoczęta ≥ 14 dni przed randomizacją i kontynuowana w trakcie leczenia. W przypadku rozpoczęcia stosowania GnRH ≤ 28 dni przed randomizacją wymagane było stosowanie antyandrogenu I generacji ≥ 14 dni przed randomizacją (odstawionego przed randomizacją). - Dozwolone wcześniejsze metody leczenia miejscowego raka gruczołu krokowego obejmują radykalną prostatektomię (z wycięciem węzłów chłonnych lub bez), radioterapię i inne miejscowe metody leczenia raka gruczołu krokowego, zgodne ze standardami opieki obowiązującymi w danym ośrodku. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> - Histologiczne cechy zgodne z rakiem drobnokomórkowym lub rakiem neuroendokrynnym gruczołu krokowego - Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP - Wcześniejsze leczenie raka prostaty terapią ukierunkowaną na receptor androgenowy (np. apalutamid, enzalutamid, darolutamid), immunoterapią lub radiofarmaceutykami (dopuszczono pewne wyjątki) - Nieprawidłowa czynność nadnerczy w wywiadzie.	czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. Progresję choroby w obrębie tkanek miękkich określano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, a progresję choroby w obrębie kości – w oparciu o kryteria PCWG-3 (z wymaganym potwierdzeniem w kolejnym badaniu wykonanym po ≥ 6 tygodniach). <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - Czas do progresji objawów (TSP, z ang. <i>Time To Symptomatic Progression</i>), definiowany jako czas od randomizacji do pierwszorazowego wystąpienia jednej z następujących sytuacji (którekolwiek wystąpi pierwsza): - radioterapia wiązką zewnętrzną stosowana w celu złagodzenia objawów kostnych/miednicznych (jedynie napromienianie zaplanowane przed randomizacją, nie będzie uznawane za objawową progresję); - zabieg ortopedyczny, w związku z nowotworem; - inne procedury związane z nowotworem (np. założenie nefrostomii, założenie cewnika do pęcherza moczowego albo operacja, mająca na celu złagodzenie objawów nowotworu); - zdarzenia związane z nowotworem, takie jak złamanie (objawowe i/lub patologiczne), ucisk rdzenia kręgowego, zatrzymanie moczu; - rozpoczęcie kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej, z powodu objawów związanych z nowotworem; - Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny; - Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST, z ang. <i>Time to Subsequent Therapy</i>); - Ocena bezpieczeństwa. <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> - Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, z ang. <i>Second Progression-Free Survival</i>), definiowany jako czas od randomizacji do radiologicznej, klinicznej albo molekularnej (PSA) progresji, stwierdzonej po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej, albo zgonu, którekolwiek wystąpi pierwsze;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	tylko jednej analizy (analiza końcowa). - W przypadku oceny OS zaplanowano wykonanie dwóch analiz interim i jednej analizy końcowej. - mediana okresu obserwacji: 30,8 mies. dla rPFS (data odcięcia danych: 07.01.2025r.); 30,8 mies. dla OS (data odcięcia danych: 07.01.2025 r. – pierwsza analiza interim (IA1)).		- Podczas badania niedozwolone jest długotrwałe stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów (>5 mg prednizonu lub równoważnik). Natomiast, krótkotrwała kortykosteroidoterapia systemowa (≤4 tygodnie, wraz z redukcją dawki) oraz miejscowe stosowanie steroidów (np. steroidy wziewne, miejscowe, podawane bezpośrednio na powierzchnię oka i dostawowo) są dozwolone, jeśli istnieją wskazania kliniczne do ich stosowania. <u>Liczba pacjentów wykluczonych / którzy przerwali leczenie:</u> Podgrupa pacjentów z BRCA 1/2: - NIR+AAP+ADT: 79 (41,4%%); - AAP+ADT+PLC: 116 (59,2%). Populacja ITT: - NIR+AAP+ADT: 158 (45,4%%); - AAP+ADT+PLC: 116 (56,3%).	- Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>), to odsetek pacjentów osiągających częściową albo całkowitą odpowiedź na leczenie, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST v1.1. Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>Duration of Response</i>) u pacjentów z chorobą mierzalną wyjściowo (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1), definiowany jako czas od uzyskania odpowiedzi na leczenie do pierwszej, udokumentowanej progresji choroby; - Czas do progresji PSA (ang. <i>Time to PSA progression</i>), definiowany jako czas od randomizacji do molekularnej progresji choroby (PSA), zdefiniowanej w oparciu o kryteria PCWG-3; - Odpowiedź w zakresie PSA (ang. <i>PSA response rate</i>); - Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>) – ocena HRQoL według FACT-P, EQ-5D-5L, BPI-SF, PRO-CTCAE; - Ocena ORR, rPFS i odpowiedzi w zakresie PSA w podgrupach wyodrębnionych w zależności od rodzaju mutacji w genach HRR; - Ocena farmakokinetyki.

AA – octan abirateronu; AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT – Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; PLC – placebo.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania:

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), Cochrane oraz Embase z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 31.08.2026 r. W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań:

Wnioskodawca ocenił jakoś RCT przy użyciu narzędzia Cochrane, tj. RoB2. W badaniu AMPLITUDE ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy w zakresie RCT.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

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

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Ograniczenia badania AMPLITUDE:

- Do badania AMPLITUDE włączano pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, wrażliwym na kastrację (mHSPC), u których wykryto mutację w przynajmniej jednym z genów związanych z systemem rekombinacji homologicznej (HRR), określonych w protokole badania: BRCA1/2, BRIP1, CHEK2, CDK12, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Natomiast populacja wnioskowana (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wyłącznie pacjentów z mutacją w genie BRCA1 albo BRCA2. Tak zdefiniowana podgrupa chorych została wyodrębniona z populacji ogólnej; a jej liczebność wyniosła 387 osób (56% populacji ITT): 191 pacjentów włączonych do grupy NIR+AAP i 196 chorych z grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że wyróżnienie chorych z mutacją BRCA zostało zaplanowane już na etapie projektowania badania. Podgrupa ta została uwzględniona przy szacowaniu mocy statystycznej badania, a ocena statystyczna była prowadzona w sposób hierarchiczny – w pierwszej kolejności testowano osiągnięcie pierwszorzędkowego (rPFS) i kluczowych drugo-rzędowych (OS, TSP) punktów końcowych właśnie

w podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2, dopiero w następnej kolejności w całej badanej populacji. W dostępnych źródłach danych odnaleziono wyniki analiz dotyczących podgrupy chorych z BRCA1/2, dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej, oraz informacje odnośnie wyjściowych cech demo-graficznych i klinicznych tych pacjentów (w tej grupie chorych, podobnie jak w populacji ITT, charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami).

- Jednym z czynników stratyfikacyjnych uwzględnionych podczas randomizacji był rodzaj zmutowanego genu HRR: mutacja BRCA2 vs CDK12 vs pozostałe. Według autorów, wybór mutacji BRCA2 jako czynnika stratyfikacyjnego został podyktowany tym, że w momencie projektowania badania, uznawano ją za najczęstszą mutację HRR obserwowaną w badanej populacji, z najsilniejszymi dowodami wskazującymi na jej rolę w uwrażliwianiu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego na działanie inhibitorów PARP. Już po rozpoczęciu rekrutacji pacjentów ujawniono jednak nowe dane, uzasadniające połączenie grup pacjentów z mutacjami BRCA2 i BRCA1, na potrzeby analiz skuteczności. Uznano, że zmiana ta nie powinna mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki ze względu na fakt, że pojedyncze mutacje BRCA1 są stosunkowo nieczęste (w analizach uwzględniono 292 pacjentów z mutacją BRCA2, 50 chorych z mutacją BRCA1 i 45 osób z mutacją BRCA współwystępującą z innym zaburzeniem w genach HRR, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów z mutacją BRCA1/2 było dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami).
- W przebiegu rekrutacji pacjentów do badania, prowadzono ocenę występowania zmian przerzutowych za pomocą obrazowania konwencjonalnego (TK, MRI). Natomiast, aktualnie pojawia się grupa pacjentów, u których zmiany przerzutowe można uwidocznic jedynie za pomocą specjalistycznych metod obrazowania (skany PSMA-PET) – wykonywania takich badań nie wymagano przy kwalifikacji chorych do badania AMPLITUDE.
- Dostępne dane dla oceny przeżycia całkowitego (OS) są niedojrzałe – do czasu zakończenia zbierania danych dla opisywanej analizy (DCO 07.01.2025) wystąpiło 193 z całkowitej liczby 389 zdarzeń (49,6%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie OS, chociaż kierunek efektu wskazywał na możliwą przewagę niraparybu nad placebo (HR = 0,79 [95% CI: 0,59; 1,04] – w populacji ITT, HR = 0,75 [95% CI: 0,51; 1,11] – w podgrupie BRCA). Dotychczas opublikowane dane to wyniki końcowej analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego – rPFS (DCO 07.01.2025), przy czym, w przypadku oceny OS (drugorzędowy punkt końcowy), była to pierwsza predefiniowana analiza interim. Według autorów, planowana jest dalsza ocena przeżycia całkowitego pacjentów leczonych NIR+AAP+ADT albo AAP+ADT+PLC, podczas drugiej analizy interim oraz analizy końcowej.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak jest informacji pozwalających na ocenę istotności klinicznej uzyskanych wyników. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił, że dla twardych punktów końcowych typu *time-to-event* nie wyznacza się wartości MCID, nie mniej jednak nie odniesiono się do klinicznego znaczenia obserwowanych różnic pomiędzy grupami. W szczególności nie przedstawiono oceny [redacted] mogą zostać uznane za klinicznie istotne.
- Ograniczeniem analizy jest brak aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, których ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 11 marca 2026 r. Pomimo prośby analityków Agencji, sformułowanej w piśmie ws. wymagań minimalnych z dnia 28 lipca 2026 r., o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku, wnioskodawca ograniczył się wyłącznie do aktualizacji wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej (11.08.2026 r.) oraz wytycznych refundacyjnych (12.08.2026 r.). Nie przeprowadzono natomiast aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono krzywych przeżycia Kaplana-Meiera dla dostępnych punktów końcowych ocenianych w RCT AMPLITUDE.

[REDACTED]

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki porównania bezpośredniego NIR+AAP+ADT vs PLC+AAP+ADT – RCT AMPLITUDE

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z publikacji Attard 2025 i/lub z [REDACTED] i dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 30,8 mies. dla pierwszej analizy interim (IA1) (DCO: 07.01.2025 r.) [REDACTED]

Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)

W badaniu AMPLITUDE zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wyodrębnionych na podstawie statusu mutacji BRCA1/2 oraz efektora HRR+ wykazano istotne statystyczne wydłużenie PFS u pacjentów leczonych NIR+AAP+ADT, w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC+AAP+ADT. W podgrupie pacjentów z BRCA 1/2 ryzyko wystąpienia radiograficznej progresji choroby ocenianej przez badacza było o 48% niższe w grupie pacjentów leczonych NIR+AAP+ADT niż w grupie PLC+AAP+ADT (HR = 0,52; 95% CI: 0,37; 0,72). W podgrupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 mediana rPFS w ramieniu NIR+AAP+ADT nie została osiągnięta, natomiast w grupie PLC+AAP+ADT wynosiła 26,0 mies.

[REDACTED]

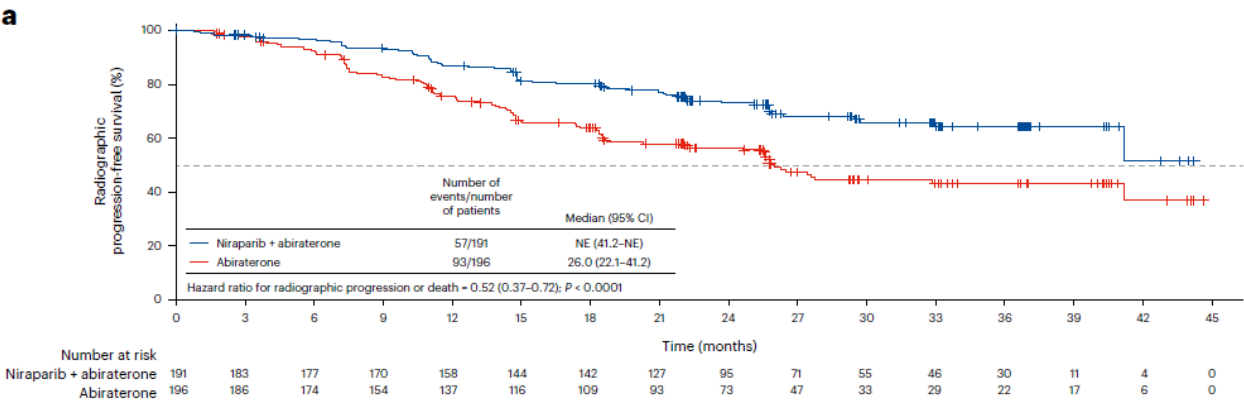
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, [REDACTED], AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
rPFS	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
	Populacja ITT				
	113/348	NO (41,2; NO)	151/348	29,5 (25,8; NO)	0,63 (0,49; 0,80); p = 0,0001^

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	57/191	NO (41,2; NO)	93/196	26,0 (22,1; 41,2)	0,52 (0,37; 0,72); p < 0,0001^
	Populacja z efektorami HRR+				
	71/230	NO (41,2; NO)	102/226	27,6 (25,6; NO)	0,57 (0,42; 0,77); p = 0,0003^
	Populacja ITT				
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	Populacja z efektorami HRR+				

^ Wyniki z oceny badacza.
AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT – Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo; rPFS - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (ang. *Radiographic progression-free survival*).



Rysunek 1. Krzywa przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – populacja pacjentów z BRCA 1/2 – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025)

Wyniki analizy podgrup przeprowadzonej w populacji ogólnej (DCO: 07.01.2025 r.) przedstawiono w rozdz. 5.4.1.1. AKL wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS): analiza w podgrupach na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji z mutacją BRCA 1/2 – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: [redacted], AKL wnioskodawcy)

Podgrupa		NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
		n/N (%)	Mediana [mies.]	n/N (%)	Mediana [mies.]	HR (95%CI)
Wszyscy pacjenci		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wiek	<65 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	65-74 lata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	≥75 lat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rasa	Azjatycka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Biała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Inna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stan sprawności ECOG	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wynik BPI-SF, pyt. nr 3	0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	1-3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	>3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Region geograficzny	Azja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Europa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ameryka Północna	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Reszta świata	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wcześniejsze stosowanie docetakselu	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wcześniejsze stosowanie AAP	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Obecność przerzutów trzewnych	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wyłącznie przerzuty w kościach	Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu AMPLITUDE końcową analizę przeżycia (OS) zaplanowano po wystąpieniu 389 zgonów w populacji ITT (tj. po 79 mies. trwania badania). Zgodnie z protokołem badania pierwszą analizę interim dla OS przeprowadzono równoległe z analizą rPFS (DCO: 07.01.2025 r.). [redacted]

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) dane dotyczące OS były niedojrzałe (w populacji ITT raportowano 193 z 389 zgonów wymaganych do przeprowadzenia ostatecznej analizy OS). Zarówno w populacji ITT, populacji pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz populacji z efektorami HRR+ mediana OS nie została osiągnięta. Ponadto oszacowane wartości HR nie wskazały na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.



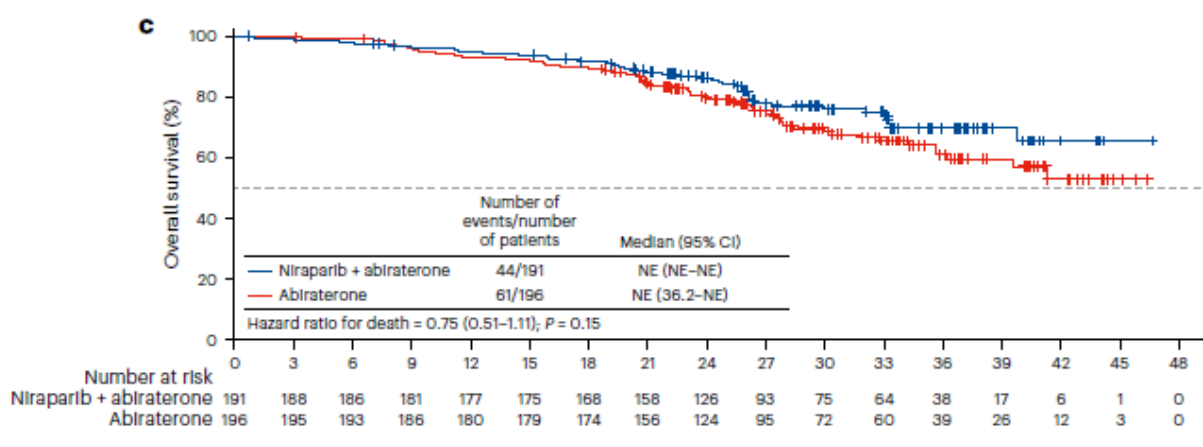
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, [redacted], AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
OS	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
	Populacja ITT				
	85/348	NO (NO; NO)	108/348	NO (41,3; NO)	0,79 (0,59; 1,04); p = 0,10^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	44/191	NO (NO; NO)	61/196	NO (36,2; NO)	0,75 (0,51; 1,11); p = 0,15^
	Populacja z efektorami HRR+				
	bd/230	NO	bd./226	NO	0,81 (0,57; 0,74)^
	Populacja ITT				
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	Populacja z efektorami HRR+				

^Wyniki z oceny badacza.

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprivacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR - Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT - Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PLC – placebo.



Rysunek 2. Krzywa przeżycia całkowitego (OS) – populacja pacjentów z BRCA 1/2 – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025)

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS): analiza w podgrupach na podstawie wyjściowej charakterystyki populacji z mutacją BRCA 1/2 – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: [REDAKTOWANE], AKL wnioskodawcy)

Podgrupa		NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
		n/N	Mediana [mies.]	n/N	Mediana [mies.]	HR (95%CI)
Wszyscy pacjenci		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wiek	<65 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	65-74 lata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	≥75 lat	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Rasa	Azjatycka	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Biała	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Inna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Stan sprawności ECOG	0	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wynik BPI-SF, pyt. nr 3	0	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	1-3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	>3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Region geograficzny	Azja	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Europa	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Ameryka Północna	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Reszta świata	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wcześniejsze stosowanie docetakselu	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Nie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wcześniejsze stosowanie AAP	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Nie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Obecność przerzutów trzewnych	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Nie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wyłącznie przerzuty w kościach	Tak	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	Nie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia depriwacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo.

Czas do progresji objawów (TSP)

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) dane dotyczące czasu do progresji objawów (TSP) były niedojrzałe. Zarówno w populacji ITT, populacji pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz populacji z efektorami HRR+ mediana TSP nie została osiągnięta. Oszacowane wartości HR wskazywały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji objawów na korzyść NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT we wszystkich analizowanych populacjach.



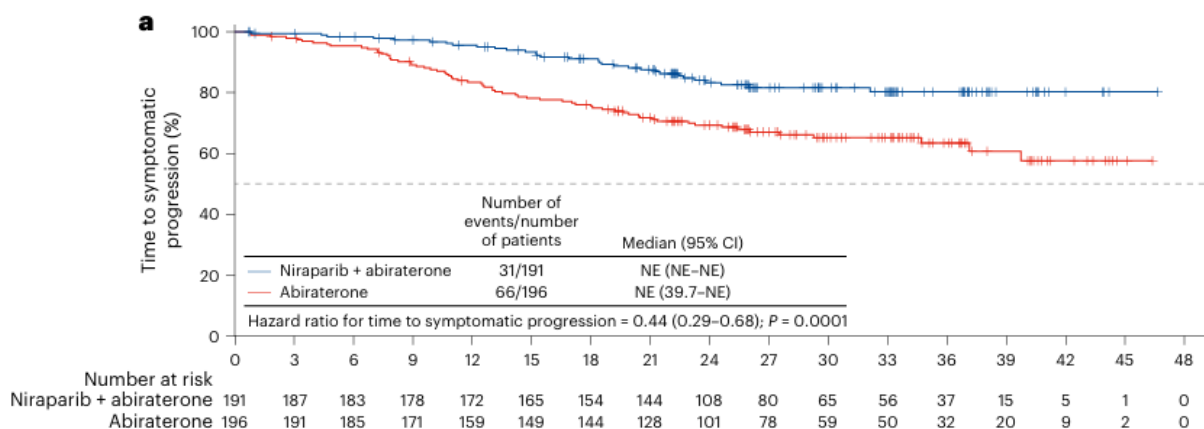
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Czas do progresji objawów (TSP) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, [redacted], AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
TSP	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
	Populacja ITT				
	57/348	NO (NO; NO)	104/348	NO (43,1; NO)	0,50 (0,36; 0,69); p < 0,0001^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	31/191	NO (NO; NO)	66/196	NO (39,7; NO)	0,44 (0,29; 0,68); p = 0,0001^
	Populacja z efektorami HRR+				
	bd./230	NO	bd/226	NO	0,49 (0,33; 0,74)^
	Populacja ITT				
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				

^Wyniki z oceny badacza.

AAP – octan abirateronu; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT – Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparab; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo; TSP – czas do progresji objawów (ang. *Time to symptomatic progression*).



Rysunek 3. Krzywa czasu do progresji objawów (TSP) – populacja pacjentów z BRCA 1/2 – dane z RCT AMPLITUDE
(źródło: Attard 2025)

Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TST)

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TST) na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT zarówno w populacji ITT, populacji pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz populacji z efektorami HRR+. Wśród pacjentów z mutacją BRCA 1/2 mediana TST wyniosła 44,6 mies. w grupie NIR+AAP+ADT w porównaniu do 30,0 mies. w grupie PLC+AAP+ADT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TST), czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (TTCC) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, ██████████, AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
TST	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
	Populacja ITT				
	bd./348	44,6 (NO; NO)	bd/348	NO (NO; NO)	0,54 (0,41; 0,70)^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	bd./191	44,6 (NO; NO)	bd/196	30,0 (NO; NO)	0,47 (0,33; 0,66); p < 0,0001^
	Populacja z efektorami HRR+				
	bd./230	44,6 (NO; NO)	bd/226	33,6 (NO; NO)	0,50 (0,36; 0,69)^
	██████████				
	Populacja ITT				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Populacja z efektorami HRR+				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
TTCC	Populacja ITT				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

^Wyniki z oceny badacza.
AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT - Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo; TST – czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *Time to symptom progression*); TTCC – czas do rozpoczęcia chemioterapii cytoksycznej (ang. *Time to Cytotoxic Chemotherapy*).

Czas do drugiej progresji (PFS2)

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do drugiej progresji (PFS2) na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT w populacji ITT, populacji pacjentów z mutacją BRCA 1/2 oraz populacji z efektorami HRR+. W populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie NIR+AAP+ADT, natomiast w grupie PLC+AAP+ADT wyniosła 44,0 mies.



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Czas do drugiej progresji (PFS2) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, ██████████, AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
PFS2	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
	Populacja ITT				
	bd./348	NO (NO; NO)	bd./348	44,0 (NO; NO)	0,66 (0,51; 0,86)^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	bd./191	NO (NO; NO)	bd./196	44,0 (NO; NO)	0,59 (0,41; 0,83); p = 0,0026^
	Populacja z efektorami HRR+				
	bd./230	NO (NO; NO)	bd./226	44,0 (NO; NO)	0,63 (0,45; 0,87)^

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
	Populacja ITT				
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	Populacja z efektorami HRR+				

^Wyniki z oceny badacza.
AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT - Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo; PFS2 – czas do drugiej progresji (ang. *progression-free survival 2*).

Czas do progresji PSA (TPSA)

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji PSA (TPSA) na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT w populacji ITT, w populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz w populacji z efektorami HRR+. W populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 mediana TPSA nie została osiągnięta w grupie NIR+AAP+ADT, natomiast w grupie PLC+AAP+ADT wyniosła 25,5 mies.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Czas do progresji PSA (TPSA) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, , AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	n/N	Mediana [mies.] (95%CI)	HR (95%CI)
TPSA	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
	Populacja ITT				
	bd/348	NO (NO; NO)	bd/348	29,0 (NO; NO)	0,50 (0,39; 0,65)^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	bd/191	NO (NO; NO)	bd/196	25,5 (NO; NO)	0,41 (0,29; 0,59); p < 0,0001^
	Populacja z efektorami HRR+				
	bd/230	NO (NO; NO)	bd/226	29,0 (NO; NO)	0,48 (0,35; 0,66)^
	Populacja ITT				
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2				
	Populacja z efektorami HRR+				

^Wyniki z oceny badacza.
AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT - Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PLC – placebo; TPSA – czas do progresji PSA (ang. *Time to PSA progression*).

Odpowiedź na leczenie (ORR)

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami NIR+AAP+ADT i PLC+AAP+ADT, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2 oraz w populacji z efektorami HRR+.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie (ORR) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, ██████████, AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT	PLC+AAP+ADT	Porównanie
	n/N (%)	n/N (%)	RB (95%CI)
ORR	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)		
	Populacja ITT		
	76/106 (71,7)	81/110 (73,6)	0,97 (0,83; 1,15)^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2		
	48/63 (76,2)	53/72 (73,6)	1,04 (0,95; 1,26); p = 0,73^
	Populacja z efektorami HRR+		
	58/76 (76,3)	58/79 (73,4)	1,04 (0,87; 1,25)^
	Populacja pacjentów z BRCA 1/2		
	██████████	██████████	██████████
CR	██████████	██████████	██████████
PR	██████████	██████████	██████████
StD	██████████	██████████	██████████
PD	██████████	██████████	██████████
Niemożliwe do oceny	██████████	██████████	██████████

^Wyniki z oceny badacza.

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT – Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; NO – nie osiągnięto; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PLC – placebo; PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*); StD – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*).

Czas trwania odpowiedzi (DOR)

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie terapią NIR+AAP+ADT w porównaniu z PLC+AAP+ADT w populacji ITT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Czas trwania odpowiedzi (DOR) – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, ██████████, AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT	PLC+AAP+ADT	Porównanie
	Mediana [mies.]	Mediana [mies.]	HR (95%CI)
DOR	IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)		
	Populacja ITT		
	bd.	bd.	0,55 (0,35; 0,86); p = 0,008^
	██████████		

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT	PLC+AAP+ADT	Porównanie
	Mediana [mies.]	Mediana [mies.]	HR (95%CI)
Populacja ITT			

^Wyniki z oceny badacza.

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); HRR – Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Repair*); ITT – Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention To Treat*); NIR – niraparyb; PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*); PLC – placebo.

Jakość życia

Wyniki dotyczące oceny jakości życia nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami leczenia w zakresie całkowitego wyniku kwestionariuszy FACT-G, FACT-P oraz EQ-5D VAS. Jedyną istotną statystycznie różnicę odnotowano dla podskali funkcjonowania fizycznego (PWB) kwestionariusza FACT-P, gdzie pod koniec obserwacji stwierdzono większe pogorszenie wyniku w grupie NIR+AAP+ADT niż w grupie AAP+ADT+PLC (p = 0,0467). Różnica ta nie osiągnęła jednak progu istotności klinicznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Jakość życia – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Rathkopf 2025, AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	NIR+AAP+ADT		PLC+AAP+ADT		Porównanie
	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SE)	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SE)	Ocena istotności różnicy między grupami
IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Rathkopf 2025)					
FACT-G (0–108 pkt)	79,7 (14,9)	0,02 (0,50)	79,3 (15,2)	0,77 (0,50)	p = 0,289
FACT-P (0–156 pkt)	113,3 (20,2)	-0,05 (0,67)	112,7 (20,4)	1,22 (0,67)	p = 0,181
FACT-P, podskala PWB (0–28 pkt)	23,5 (4,6)	-0,43 (0,15)	23,6 (4,4)	-0,01 (0,15)	p = 0,0467
EQ-5D VAS (0–100 pkt)	74,9 (17,4)	1,82 (0,63)	73,9 (18,6)	2,59 (0,63)	p = 0,390

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); BPI-SF – ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*; DCO – data odcięcia danych (ang. *data cut-off*); EQ-5D-5L – ang. *EuroQol 5-Dimension 5-Level Questionnaire*; FACT-G – ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P – ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; NIR – niraparyb; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard Deviation*); SE – błąd standardowy (ang. *Standard Error*).



Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. [redacted] – [redacted] (źródło: AKL wnioskodawcy, [redacted])

NIR+AAP+ADT vs	HR (95%CrI)	HR (95%CrI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); [redacted]; HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NIR – niraparyb.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. [redacted] – [redacted] (źródło: AKL wnioskodawcy, [redacted])

NIR+AAP+ADT vs	HR (95%CrI)	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); [redacted]
[redacted] HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NIR – niraparyb.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego NIR+AAP+ADT vs PLC+AAP+ADT – RCT AMPLITUDE

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z publikacji Attard 2025 i/lub z [redacted] i dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 30,8 mies. dla pierwszej analizy interim (IA1) (DCO: 07.01.2025 r.) [redacted]

Profil bezpieczeństwa ogółem

W trakcie pierwszej analizy interim (IA1) zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 99,7% pacjentów w grupie NIR+AAP+ADT oraz u 98,0% pacjentów w grupie PLC+AAP+ADT. Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia 3. lub 4. wystąpiły odpowiednio u 75,2% i 58,9% chorych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano u 39,2% pacjentów otrzymujących NIR+AAP+ADT oraz u 27,6% pacjentów leczonych PLC+AAP+ADT.

Wyniki pierwszej analizy interim (IA1) dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazywały na występowanie istotnych statystycznie różnic na niekorzyść NIR+AAP+ADT w porównaniu z PLC+AAP+ADT w zakresie: AEs ogółem, AEs o nasileniu 3–4. stopnia, ciężkich AEs (SAEs), AEs prowadzących do redukcji dawki oraz AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w zakresie: AEs prowadzących do zakończenia leczenia oraz AEs prowadzących do zgonu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Ogólny profil bezpieczeństwa – dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, [redacted], AKL wnioskodawcy)

Zdarzenia niepożądane	NIR+AAP+ADT	PLC+AAP+ADT	Porównanie	
	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
IA1 (DCO: 07.01.2025 r.) (źródło: Attard 2025)				
AEs ogółem	346/347 (99,7)	341/348 (98,0)	1,02 (1,001; 1,034) p = 0,0336	0,02 (0,001; 0,033) NNH = 59 (31; 694) p = 0,0325

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia deprywacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); NIR – niraparyb; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ogółem (występujących u $\geq 15\%$ pacjentów) raportowanych w badaniu RCT AMPLITUDE w grupie NIR+AAP+ADT zaliczano: niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, zaparcia, nudności, zmęczenie oraz hipokaliemię. Z kolei do najczęstszych AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia w grupie NIR+AAP+ADT zaliczano: niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze oraz hipokaliemię.

Spośród AEs ogółem raportowanych w badaniu RCT AMPLITUDE istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT odnotowano w zakresie: niedokrwistości, nadciśnienia

tętniczego, zaparc, nudności, zmęczenia, neutropenii, małopłytkowości, leukopenii, wymiotów oraz zmniejszenia masy ciała. W odniesieniu do wzrostu aktywności ALT odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT. Dla pozostałych AEs ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy badanymi grupami.

Spośród AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia raportowanych w badaniu RCT AMPLITUDE istotne statystycznie różnice na niekorzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT odnotowano w zakresie: niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, neutropenii, małopłytkowości oraz leukopenii. W odniesieniu do wzrostu aktywności ALT odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii NIR+AAP+ADT względem PLC+AAP+ADT. Dla pozostałych AEs o nasileniu ≥ 3 . stopnia nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy badanymi grupami.

Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, zgonu, redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia przedstawiono w rozdz. 5.5.4-5.5.7 AKL wnioskodawcy.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie, o nasileniu >3 stopnia - dane z RCT AMPLITUDE (źródło: Attard 2025, AKL wnioskodawcy)

Zdarzenie niepożądane	AEs ogółem (występujące u $\geq 15\%$ pacjentów)				AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia			
	NIR+AAP+ADT (N=320)	PLC+AAP+ADT (N=159)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NIR+AAP+ADT (N=320)	PLC+AAP+ADT (N=320)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość[^]	179 (51,6%)	83 (23,9%)	2,16 (1,75; 2,68) $p < 0,0001$	0,28 (0,21; 0,35) NNH = 4 (3; 5) $p < 0,0001$	101 (29,1%)	16 (4,6%)	6,33 (3,82;10,50) $p < 0,0001$	0,25 (0,19; 0,30) NNH = 5 (4; 6) $p < 0,0001$
Nadciśnienie tętnicze[^]	152 (43,8%)	113 (32,5%)	1,35 (1,11; 1,64) $p = 0,0023$	0,11 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 25) $p = 0,0020$	92 (26,5%)	64 (18,4%)	1,44 (1,09;1,91) $p = 0,0111$	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (7; 52) $p = 0,0099$
Zaparcia	122 (35,2%)	57 (16,4%)	2,15 (1,63; 2,83) $p < 0,0001$	0,19 (0,12; 0,25) NNH = 6 (4; 9) $p < 0,0001$	0	1 (0,3%)	0,33 (0,01;8,18) $p = 0,5018$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4778$
Nudności	107 (30,8%)	50 (14,4%)	2,15 (1,59; 2,90) $p < 0,0001$	0,16 (0,10; 0,23) NNH = 7 (5; 10) $p < 0,0001$	0	0	1,00 (0,02;50,40) $p = 0,9989$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 1,0000$
Zmęczenie	91 (26,2%)	64 (18,4%)	1,43 (1,07; 1,89) $p = 0,0140$	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 60) $p = 0,0127$	7 (2,0%)	4 (1,1%)	1,76 (0,52;5,94) $p = 0,3660$	0,01 (-0,01; 0,03) $p = 0,3593$
Hipokaliemia[^]	90 (25,9%)	70 (20,1%)	1,29 (0,98; 1,70) $p = 0,0697$	0,06 (0,00; 0,12) $p = 0,0677$	40 (11,5%)	38 (10,9%)	1,06 (0,69;1,60) $p = 0,7997$	0,01 (-0,04; 0,05) $p = 0,7996$

Zdarzenie niepożądane	AEs ogółem (występujące u ≥15% pacjentów)				AEs o nasileniu ≥3 stopnia			
	NIR+AAP+ ADT (N=320)	PLC+AAP+ ADT (N=159)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NIR+AAP+ ADT (N=320)	PLC+AAP+ ADT (N=320)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia[^]	76 (21,9%)	28 (8,0%)	2,72 (1,81; 4,09) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,19) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001	33 (9,5%)	7 (2,0%)	4,73 (2,12;10,54) p = 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) NNH = 14 (10; 25) p < 0,0001
Artralgia	73 (21,0%)	74 (21,3%)	0,99 (0,74; 1,32) p = 0,9416	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9416	2 (0,6%)	6 (1,7%)	0,33 (0,07;1,64) p = 0,1777	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1552
Ból pleców	68 (19,6%)	77 (22,1%)	0,89 (0,66; 1,18) p = 0,4123	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4116	12 (3,5%)	5 (1,4%)	2,41 (0,86;6,76) p = 0,0955	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0841
Małopłytkowość[^]	66 (19,0%)	20 (5,7%)	3,31 (2,05; 5,34) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001	24 (6,9%)	1 (0,3%)	24,07 (3,27; 176,93) p = 0,0018	0,07 (0,04; 0,09) NNH = 16 (11; 26) p < 0,0001
COVID-19	65 (18,7%)	71 (20,4%)	0,92 (0,68; 1,24) p = 0,5791	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5788	3 (0,9%)	4 (1,1%)	0,75 (0,17;3,34) p = 0,7078	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7068
Uderzenia gorąca	63 (18,2%)	48 (13,8%)	1,32 (0,93; 1,86) p = 0,1183	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1159	0	0	1,00 (0,02;50,40) p = 0,9989	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Leukopenia	58 (16,7%)	18 (5,2%)	3,23 (1,95; 5,37) p < 0,0001	0,12 (0,07; 0,16) NNH = 9 (7; 15) p < 0,0001	16 (4,6%)	1 (0,3%)	16,05 (2,14; 120,33) p = 0,0069	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (16; 49) p = 0,0002
Wymioty	56 (16,1%)	30 (8,6%)	1,87 (1,23; 2,84) p = 0,0033	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 38) p = 0,0025	3 (0,9%)	0	7,02 (0,36; 135,40) p = 0,1968	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1306
Obrzęk obwodowy[^]	55 (15,9%)	42 (12,1%)	1,31 (0,90; 1,91) p = 0,1522	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1498	1 (0,3%)	0	3,01 (0,12; 73,60) p = 0,4995	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4771
Zmniejszenie masy ciała	53 (15,3%)	18 (5,2%)	2,95 (1,77; 4,94) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,15) NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001	4 (1,2%)	0	9,03 (0,49; 167,01) p = 0,1395	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0710
Wzrost aktywności ALT[^]	22 (6,3%)	54 (15,5%)	0,41 (0,25; 0,66) p = 0,0002	-0,09 (-0,14; -0,05) NNT = 11 (8; 22) p < 0,0001	6 (1,7%)	17 (4,9%)	0,35 (0,14; 0,89) p = 0,0267	-0,03 (-0,06;-0,01) NNT = 32 (18; 197) p = 0,0195

AAP – octan abirateronu + prednizon; ADT – terapia depriwacji androgenów (ang. *Androgen Deprivation Therapy*); AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); NIR – niraparyb; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Ocenę opłacalności stosowania niraparybu w połączeniu z octanem abirateronu (produkt leczniczy Akeega) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz terapią deprywacji androgenów (NIR+AAP) w ramach proponowanego programu lekowego B.56. „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61) przeprowadzono techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii NIR+AAP uznano schematy stosowane i refundowane w polskiej praktyce klinicznej w analizowanej populacji docelowej, tj:

- terapię skojarzoną octanem abirateronu i prednizonem/ prednizolonem oraz terapią deprywacji androgenów (AAP);
- terapię apalutamidem w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (APA);
- terapię enzalutamidem w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (ENZ);
- terapię darolutamidem w skojarzeniu z docetakselem i terapią deprywacji androgenów (DAR+DOC);
- terapię darolutamidem w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów (DAR);

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na kastrację (mHSPC/ mCSPC), kwalifikujący się do leczenia wnioskowaną interwencją zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). W związku z małymi różnicami w wynikach obu perspektyw wnioskodawca pominął perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

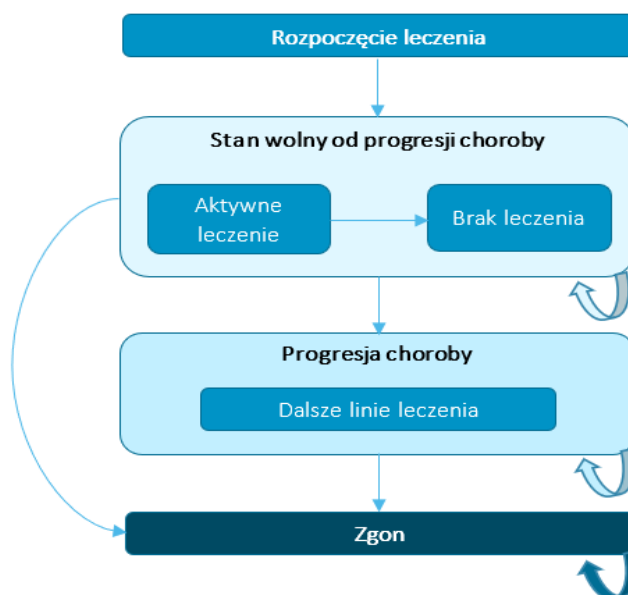
W ramach scenariusza podstawowego analizy kosztów-użyteczności przyjęto 35-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

Model

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny podzielonego czasu przeżycia, skonstruowany w programie Microsoft Excel, zaadaptowany do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób nowotworowych:

- brak progresji choroby (PFS),
- progresja choroby (PD),
- zgon.

Zmiany pomiędzy stanami zachodzić mogły w cyklach 7-dniowych (uwzględniono korektę połowy cyklu). Koszty i użyteczności naliczano w każdym cyklu modelu, w zależności od kohorty w stanach zdrowotnych w danym cyklu.



Rysunek 4. Struktura modelu wnioskodawcy (źródło: AE wnioskodawcy)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Do modelowania efektywności klinicznej ocenianej interwencji oraz terapii AAP wykorzystano dane z randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy (RCT AMPLITUDE), w którym porównano skuteczność kliniczną terapii niraparybem + AAP oraz placebo + AAP. Efekty zdrowotne porównywanych interwencji, modelowano w oparciu o punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną, tj. przeżycie wolne od progresji radiologicznej (rPFS), przeżycie całkowite (OS) i czas do zakończenia leczenia (TTD).

Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio NIR+AAP z enzalutamidem, apalutamidem i terapiami darolutamidem, w modelu wykorzystano wyniki z porównania pośredniego uzyskane w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej. Szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia porównania pośredniego oraz opis parametrów skuteczności klinicznej przedstawiono w ramach analizy klinicznej oraz w rozdz. 4.8 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty dalszych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

Tabela 22. Koszt wnioskowanego leku

Lek	Prezentacja	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]	Cena z RSS* [zł]
Akeega,	tabl. powł., 56 szt. a 100 + 500 mg					
	tabl. powł., 56 szt. a 50 + 500 mg					

Koszty apalutamidu przyjęto w oparciu o dane wnioskodawcy . Koszty enzalutamidu i darolutamidu określono bazując na raporcie refundacyjnym o wielkości kwoty refundacji za styczeń–czerwiec 2025 r. oraz Uchwale Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2025 r. W przypadku olaparybu i talazoparybu ceny efektywne określono na podstawie danych przetargowych dostępnych na stronie www.platformazakupowa.pl, natomiast cenę efektywną dichloru radu-223 przyjęto na podstawie danych statystycznych NFZ za 2024 r.

Ceny pozostałych leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii, tj. bikalutamidu, karboplatyny, docetakselu, abirateronu i kabazytakselu oszacowano na podstawie komunikatu DGL z dnia 30.07.2026 r. dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2026 r.

Koszty terapii deprywacji androgenów (ADT), w ramach której uwzględniono degareliks, goserelinę, leuprorelinę, relugoliks i tryptorelinę oraz prednizonu, określono w oparciu o raport refundacyjny 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.

Tabela 23. Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
niraparyb+octan abirateronu		Dane od Wnioskodawcy
apalutamid		
enzalutamid	1,5945 zł/mg	DGL 03/03/2026, UR NFZ 11/2026/V
darolutamid	0,1385 zł/mg	
olaparyb	8 213,85 zł/opak.	platformazakupowa.pl
talazoparyb	Tazaloparyb 30 kaps. a 0,1 mg: 3 158,00 zł Tazaloparyb 30 kaps. a 0,25 mg: 6 315,39 zł Tazaloparyb 30 kaps. a 1 mg: 10 266,61 zł	
dichlorek radu-223	7 483,70 zł/opak.	statystyki.nfz.gov.pl
bikalutamid	0,0320 zł/mg	DGL 30/07/2026
karboplatyna	0,2589 zł/mg	
docetkasel	1,4350 zł/mg	
abirateron	0,0131 zł/mg	
kabazytaksel	53,9629 zł/mg	
degareliks	5,5358 zł/mg	DGL 03/08/2026
goserelina	47,6752 zł/mg	
leuprorelina	33,9270 zł/mg	
relugoliks	0,1239 zł/mg	
tryptorelina	54,3806 zł/mg	
prednizon	0,0818 zł/mg	

Szczegółowe informacje dotyczące pozostałych założeń kosztowych przedstawiono w rozdziale 5 AE wnioskodawcy oraz modelu AE.

Użyteczności stanów zdrowia

Dla stanu przed progresją choroby wnioskodawca przyjął wartość użyteczności obliczoną na podstawie oceny jakości życia pacjentów w badaniu AMPLITUDE. Natomiast dla stanu po progresji choroby wykorzystano wartość użyteczności pochodzącą z danych literaturowych, ze względu na stosunkowo niewielką liczbę pacjentów w badaniu AMPLITUDE, dla których dostępne były dane w tym stanie zdrowia. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia z wykorzystaniem zestawu użyteczności z analizy *NICE TA903*.

Tabela 24. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Źródło
PFS		
PD	0,628	<i>NICE TA903</i>

PFS - brak progresji choroby, PD – progresja choroby

W analizie dodatkowo uwzględniono korektę użyteczności związaną z wiekiem pacjentów oraz obniżkę wartości z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 25. Obniżenie wartości użyteczności związane z wystąpieniem AEs w przeliczeniu na poszczególne schematy leczenia

Schemat leczenia	Obniżenie użyteczności	SE
NIR+AAP		
AAP		
APA		
ENZ		
DAR+DOC		
DAR		

NIR – niraparyb, AAP - Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, APA – apalutamid, ENZ – enzalutamid, DAR – darolutamid, DOC - docetaksel

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W przesłanej analizie i modelu analizy ekonomicznej odkryto błąd (w przypadku terapii darolutamidem (DAR) błędnie przyjęto całkowity efekt QALY). Błąd ten poprawiono i poniżej zaprezentowano prawidłowe wyniki analizy wnioskodawcy.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej CUA (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr	NIR+AAP	AAP	APA	ENZ	DAR+DOC	DAR
Efekt [QALY]	5,06	3,96	3,84	3,61	4,81	3,41
bez RSS						
Całkowity koszt leczenia [zł]						
Koszt wnioskowanej technologii lekowej [zł]						
Inkrementalny koszt leczenia [zł]						
ICUR [zł/QALY]	–	903 033	654 478	525 776	2 968 687	507 219
z RSS						
Całkowity koszt leczenia [zł]						
Koszt wnioskowanej technologii lekowej [zł]						
Inkrementalny koszt leczenia [zł]						
ICUR [zł/QALY]						

NIR – niraparyb, AAP - Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, APA – apalutamid, ENZ – enzalutamid, DAR – darolutamid, DOC – docetaksel

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej terapii (NIR+AAP) w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICURy dla porównania wnioskowanej terapii wyniosły:

- dla porównania z terapią AAP – ok. 903 tys. zł/QALY bez RSS oraz ok. z RSS,
- dla porównania z terapią APA – ok. 654 tys. zł/QALY bez RSS oraz z RSS,
- dla porównania z terapią ENZ – ok. 526 tys. zł/QALY bez RSS oraz z RSS,
- dla porównania z terapią DAR+DOC – ok. 3 mln zł/QALY bez RSS oraz z RSS,
- dla porównania z terapią DAR – ok. 507 tys. zł/QALY bez RSS oraz z RSS.

Wszystkie wartości ICUR bez RSS przekraczają próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 zł/QALY), natomiast wartości uwzględniające RSS znajdują się

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR przedstawionych w analizie użyteczności kosztów, wnioskodawca oszacował wartości progowe ceny zbytu netto leku Akeega, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość są równe wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. W związku z identyczną ceną obydwu opakowań leku, poniżej przedstawiono ceny wspólne dla obu prezentacji.

⁴ 244 821 zł/QALY

Tabela 27. Cena progowa wnioskowanego leku

Cena progowa	NIR+AAP vs AAP	NIR+AAP vs APA	NIR+AAP vs ENZ	NIR+AAP vs DAR+DOC	NIR+AAP vs DAR
Wariant z RSS					
CZN [zł]					
CHB [zł]					
Wariant bez RSS					
CZN [zł]					
CHB [zł]					

CZN – cena zbytu netto, CHB – cena hurtowa brutto, NIR – niraparyb, AAP - Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, APA – apalutamid, ENZ – enzalutamid, DAR – darolutamid, DOC - docetaksel

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości wnioskowanego leku nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano 219 parametrów, natomiast w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano 76 alternatywnych scenariuszy. Parametry te szczegółowo opisano w rozdziale 7.2 AE oraz modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości różnią się w zależności od uwzględnionego komparatora oraz scenariusza, a szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 9 AE i modelu ekonomicznym wnioskodawcy.

Największy wpływ na zmienność wyników analizy uzyskano przy zmianie współczynników dopasowania krzywej OS w ramieniu NIR+AAP oraz w ramieniu komparatora. Znaczną zmienność odnotowano również przy zmianie parametrów dopasowania krzywych dla rPFS i czasu leczenia, a także przy zmianie rzeczywistej intensywności dawkowania w ramieniu wnioskowanej interwencji, skróceniu horyzontu czasowego do 10 lat oraz przy alternatywnych wartościach użyteczności w stanie PFS i PPS (na podstawie NICE TA903).

Analiza probabilistyczna

Opis założeń uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w modelu ekonomicznym.

W wariancie uwzględniającym RSS prawdopodobieństwo tego, że wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 244 821 zł/QALY) w przypadku porównania z terapią:

- AAP wyniosło ok. ;
- APA wyniosło ok. ;
- ENZ wyniosło ok. ;
- DAR+DOC wyniosło ;
- DAR wyniosło .

Poniżej przedstawiono graficzny wynik analizy probabilistycznej dla wariantu uwzględniającego instrument podziału ryzyka.



Rysunek 5. Graficzny wynik analizy probabilistycznej dla wariantu z RSS (NIR+AAP vs komparatory)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Uwzględnione w analizie ekonomicznej efekty zdrowotne, dla komparatorów innych niż terapia AAP, modelowano na podstawie wyników porównania pośredniego, które przedstawiono w ramach analizy klinicznej. Jednak w badaniach klinicznych, na podstawie których przeprowadzono ww. porównanie pośrednie, oceniano populację ogólną mHSPC, natomiast nie oceniano populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2. Stanowi to znaczne ograniczenie zaprezentowanej analizy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). W związku z pomijalnie małymi różnicami w wynikach obu perspektyw wnioskodawca pominął perspektywę wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W ramach CUA wykorzystano wyniki randomizowanego badania klinicznego AMPLITUDE, natomiast dla porównania z komparatorami innymi niż terapia AAP przeprowadzono porównanie pośrednie, którego wyniki były podstawą modelowania efektów zdrowotnych w CUA. Ponadto w związku z brakiem danych klinicznych w analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że o podobnej skuteczności terapii DAR+DOC+ADT i terapii AAP+DOC+ADT, co zdaniem analityków AOTMiT jest założeniem wątpliwym. Szerzej to ograniczenie skomentowano poniżej w rozdz. 5.3.1.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 35-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	W analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności z dwóch różnych źródeł (na podstawie badania AMPLITUDE oraz z rekomendacji NICE TA903). W opinii analityków przyjęta wartość użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby wydaje się być zawyżona, biorąc pod uwagę wartości użyteczności dla ocenianego wskazania występujące w odnalezionych źródłach literaturowych. Szerzej ograniczenie to skomentowano poniżej w rozdz. 5.3.1.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 10):

- Z racji braku badań porównujących head-to-head ocenianą technologię medyczną z leczeniem DAR+DOC, modelowanie efektów zdrowotnych osiąganych w ramieniu komparatora oparto na wynikach porównania pośredniego opisanego szczegółowo w analizie klinicznej (AKL Akeega 2026). Dla rPFS ramach analizy pośredniej nie było możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej interwencji ze schematem DAR+DOC, w związku z powyższym w analizie podstawowej dane o przeżyciu w stanie wolnym od progresji potwierdzonej radiologicznie dla komparatora przyjęto na poziomie efektów uzyskanych dla octanu abirateronu w skojarzeniu z docetakselem i prednizonem/prednizolonem (schemat AAP+DOC). Przyjęte założenie może powodować niedoszacowanie efektów zdrowotnych w ramieniu DAR+DOC biorąc pod uwagę fakt, że darolutamid jest inhibitorem szlaku receptora androgenowego drugiej generacji. Analizując wyniki całkowitych efektów w ramieniu AAP względem APA i ENZ odnotowano nieznaczne różnice między terapią ARPi pierwszej generacji a terapiami z wykorzystaniem ARPi drugiej generacji, co może wskazywać na przybliżoną skuteczność leczenia schematami AAP+DOC i DAR+DOC.

Komentarz analityków Agencji:

W opinii analityków AOTMiT założenie o równej skuteczności terapii DAR+DOC+ADT i terapii AAP+DOC+ADT jest obarczone znaczną wątpliwością.

W związku z powyższym przyjęcie podobnej skuteczności obu terapii w populacji pacjentów z mutacjami BRCA1/2 jest wysoce wątpliwe, a wnioskowanie na podstawie przedstawionego w niniejszej AWA porównania DAR+DOC+ADT vs AAP+DOC+ADT, mocno ograniczone.

- Koszt terapii enzalutamidem jest wyższy od kosztu leczenia schematami APA i DAR+DOC, których koszty leczenia są na podobnym poziomie. Może to wskazywać na istnienie mechanizmu dzielenia ryzyka dla enzalutamidu w leczeniu mHSPC, który nie jest możliwy do określenia na podstawie danych publicznych, przez co koszty ponoszone w ramieniu enzalutamidu mogą być zawyżone. Koszt enzalutamidu został określony na podstawie rzeczywistych danych Narodowego Funduszu Zdrowia raportowanych przez Departament Gospodarki Lekami oraz w oparciu o Uchwałę Rady NFZ, w związku z czym przyjęte wyceny stanowią najlepsze dostępne źródło określenia warunków refundacji dla terapii enzalutamidem.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków AOTMiT:

- Ponieważ wnioskodawca nie odnalazł badań porównujących bezpośrednio NIR+AAP z enzalutamidem, apalutamidem i darolutamidem w monoterapii oraz w skojarzeniu z docetakselem, do modelowania efektów zdrowotnych w AE wykorzystano wyniki z porównania pośredniego uzyskane w ramach

przeprowadzonej analizy klinicznej. Wyniki tego porównania charakteryzują się znacznymi ograniczeniami, co zauważyła również wnioskodawca w AKL: „W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano również badań, które umożliwiłyby bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami; w wyniku przeglądu zidentyfikowano szereg badań RCT dla komparatorów, które w teorii umożliwiłyby utworzenie sieci porównania i przeprowadzenie porównawczej oceny uwzględnianej interwencji i komparatorów – odnaleziono badania nie oceniały jednak populacji pacjentów z mutacją BRCA1/2, co uznano za istotne ograniczenie, nie pozwalające na wiarygodne porównanie pośrednie. Co więcej, w badaniach tych w ogóle nie prezentowano informacji umożliwiających określenie, czy i jak licznie pacjenci z takimi mutacjami byli reprezentowani w populacjach badanych”.

Szerzej ograniczenia ww. porównania pośredniego opisano w ramach analizy klinicznej, natomiast mają one znaczny wpływ na możliwości wnioskowania w ramach analizy ekonomicznej.

- Wartości względnej intensywności dawkowania (RDI) dla terapii NIR+AAP () oraz terapii AAP () przyjęto na podstawie badania AMPLITUDE. Dla pozostałych schematów leczenia mHSPC, ze względu na brak danych, wartość RDI przyjęto jak dla schematu AAP. Wg wnioskodawcy: „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).” Zdaniem analityków Agencji, 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, tym bardziej, że parametr ten ma znaczący wpływ na wyniki analizy. Przyjęcie jednakowych wartości RDI (100%) dla wnioskowanej interwencji i komparatorów skutkuje w zależności od przyjętego komparatora.
- Modelowane koszty kolejnych linii leczenia są znacznie wyższe po stronie komparatorów niż po stronie wnioskowanej interwencji. Wynika to głównie z faktu, że zapisy programu lekowego B.56 wykluczają możliwość zastosowania inhibitorów PARP (olaparybu) po leczeniu niraparybem. Jednocześnie w analizie pomijany jest efekt kliniczny całej ścieżki leczenia, tj. możliwości zastosowania olaparybu w kolejnych liniach leczenia po stronie komparatorów, podczas gdy w ramieniu NIR+AAP stosowana jest głównie mniej skuteczna chemioterapia.
- W analizie wnioskodawcy czas leczenia wnioskowaną terapią (NIR+AAP) modelowano niezależnie od czasu przebywania w stanie rPFS. Natomiast w przypadku terapii komparatorami, ze względu na brak danych, czas leczenia przyjęto jako równy czasowi do progresji choroby. Jak zauważył wnioskodawca: „Przebywanie pacjentów w stanie rPFS nie jest jednoznaczne z otrzymywaniem aktywnego leczenia. U części pacjentów może wystąpić konieczność wcześniejszego przerwania terapii, przykładowo z powodu zdarzeń niepożądanych.” Zatem powyższe założenie może prowadzić do zawyżenia kosztów po stronie komparatorów.
- Przyjęta w analizie podstawowej wartość użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby (), na podstawie badania AMPLITUDE) w opinii analityków Agencji wydaje się być zawyżona, biorąc pod uwagę wartości użyteczności dla ocenianego wskazania występujące w odnalezionych źródłach literaturowych. Należy zauważyć, że testowana w analizie wrażliwości alternatywna wartość tej użyteczności (0,806) powoduje .
- W analizie nie wyjaśniono kryteriów uwzględnienia w analizie ekonomicznej poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia ocenianymi terapiami (m.in. nieuwzględnienia kosztu i obniżki użyteczności leukopenii).
- Wg analityków Agencji przyjęty w analizie ekonomicznej koszt opieki końca życia jest zawyżony. Według danych zawartych w raporcie NIK⁵, 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. Powyższe ograniczenie nie ma jednak dużego wpływu na wyniki analizy ().
- W analizie wnioskodawcy w kosztach nie wszystkich porównywanych terapii uwzględniono . W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne scenariusza uwzględniającego zaktualizowane ceny poszczególnych leków .

⁵ <https://www.nik.gov.pl/plik/id,31410,vp,34532.pdf> (dostęp: 11.09.2026).

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wyników analizy użyteczności kosztów

Tabela 29. Ceny leków uwzględnione w obliczeniach własnych AOTMiT.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Koszt leku przyjęty w analizie wnioskodawcy	Koszt leku przyjęty w obliczeniach własnych AOTMiT

W przedstawionych poniżej obliczeniach własnych AOTMiT wykorzystano model ekonomiczny wnioskodawcy. Ponieważ dwa z przyjętych w modelu wnioskodawcy założeń budzą wątpliwości analityków AOTMiT (tj. przyjęcie różnych wartości RDI dla interwencji i komparatorów oraz wartość użyteczności stanu zdrowia przed progresją choroby – szerzej wątpliwości analityków opisano w rozdz. 5.3.1), obliczenia przedstawiono w dwóch wariantach:

1. Wariant ze zmienionymi jedynie cenami leków (), natomiast pozostałe parametry modelu pozostawiono bez zmian.
2. Wariant ze zmienionymi cenami leków, równą wartością wskaźnika RDI (100%) oraz alternatywną wartością użyteczności dla stanu zdrowia przed progresją (0,806), natomiast pozostałe parametry modelu pozostawiono bez zmian.

Wyniki obliczeń własnych analizy CUA (ograniczone do wartości ICUR) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Obliczenia własne AOTMiT – (wariant z RSS)

Wariant analizy	Wartość ICUR [zł/QALY] dla porównania NIR+AAP vs				
	AAP	APA	ENZ	DAR+DOC	DAR
Analiza podstawowa wnioskodawcy					
Wariant 1 obliczeń własnych AOTMiT					
Wariant 2 obliczeń własnych AOTMiT					

NIR – niraparyb, AAP – octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, APA – apalutamid, ENZ – enzalutamid, DAR – darolutamid, DOC – docetaksel

Wyniki wariantu 1. obliczeń własnych analityków Agencji wskazują, że , zmiana wartości ICUR jest największa dla porównania wnioskowanej terapii (NIR+AAP) względem terapii enzalutamidem (). Względem pozostałych komparatorów wzrost tego wskaźnika nie jest znaczny (). Natomiast wyniki wariantu 2. wskazują, że jednocześnie oraz zmiana wartości użyteczności i wskaźnika RDI powoduje, że wnioskowana terapia jest względem każdego z komparatorów. Oszacowane wartości ICUR w wariantcie z RSS wynoszą odpowiednio:

Poniżej przedstawiono progowe ceny zbytu netto leku Akeega, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości ustawowego progu opłacalności (244 821 zł/QALY), w obu

wariantach obliczeń własnych AOTMiT. Przedstawione poniżej CZN są identyczne dla obu prezentacji produktu Akeega.

Tabela 31. Obliczenia własne AOTMiT – ceny progowe produktu leczniczego Akeega

Wariant analizy	CZN produktu Akeega [zł] dla porównania NIR+AAP vs				
	AAP	APA	ENZ	DAR+DOC	DAR
Wariant 1 obliczeń własnych AOTMiT					
Wariant 2 obliczeń własnych AOTMiT					

CZN – cena zbytu netto, NIR – niraparyb, AAP – octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, APA – apalutamid, ENZ – enzalutamid, DAR – darolutamid, DOC - docetaksel

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Oceniana interwencja będzie stosowana w ramach programu lekowego, w związku z czym nie będzie wymagać współpłacenia ze strony świadczeniobiorców. Wydatki ponoszone przez pacjentów obejmują przede wszystkim dopłatę do leków refundowanych (prednizon, ADT). W ocenie wnioskodawcy, koszty świadczeniobiorców są znikome w stosunku do kosztów terapii biologicznych oraz są stosowane w każdej ze strategii opcjonalnych.

W związku z tym analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 stycznia 2027 r. do 31 grudnia 2028 r.).

Struktura modelu

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacją *BRCA1/2*, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie raportu Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz ze względu na nieodnalezienie polskich danych – zagranicznych danych literaturowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Zapadalność na raka gruczołu krokowego	24 275	24 937	Krajowy Rejestr Nowotworów CDC 2019, Siegel 2020, Cozar 2012, SEER 2025
Średni odsetek raka uogólnionego wśród nowo rozpoznanych przypadków raka gruczołu krokowego	9,2%		
Liczba pacjentów z RGK w stadium miejscowo uogólnionym	2 222	2 283	
Odsetek pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego: • nowo rozpoznany; • po progresji	• 85,0%; • 65,8%;		Damodaran 2017, Lopez-Abad 2024
Liczba pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego, w tym: • nowo rozpoznany; • po progresji;	5 523: • 1 889; • 3 634;	5 674: • 1 940; • 3 733;	

Parametr	I rok	II rok	Źródło
Odsetek pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego i stanem sprawności ECOG 0–2	84,3%		Tashkandi 2025
Liczba pacjentów z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego i stanem sprawności ECOG 0–2	4 657	4 784	
Odsetek pacjentów przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego i z obecnością mutacji BRCA1/2	12,7%		de Bono 2019, Abida 2017, Shore 2021, Wenzel 2025, Bilen 2025, Olmos 2025
Liczba pacjentów przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego i z obecnością mutacji BRCA1/2	591	607	

Udziały w rynku

Rozkład terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na podstawie danych [REDAKTOWANE]. W scenariuszu nowym udział ocenianej interwencji oparto o historyczne dane dla inhibitorów PARP w leczeniu mCRPC. Udziały darolutamidu w skojarzeniu z ADT oszacowano w oparciu o badanie RWE Raval 2025.

W scenariuszu nowym założono, iż udziały ocenianej interwencji wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE], w I. i II. roku refundacji.

Szczegóły związane z rozkładem udziałów w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym obrazuje poniższa tabela.

Tabela 33. Udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
NIR+AAP	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
APA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DAR+DOC	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
ENZ	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AAP	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
DAR	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

AAP – octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem; APA – apalutamid; DAR – darolutamid; DAR+DOC – darolutamid w skojarzeniu z docetakselem; ENZ – enzalutamid; NIR+AAP – niraparyb w połączeniu z octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty opieki terminalnej.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano koszty oszacowane w ramach analizy ekonomicznej.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA oraz w rozdz. 6 BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min–max)	II rok (min–max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	6*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

^ Liczebność populacji po aktualizacji danych KRN: w I. i w II roku. Ze względu na niewielką zmianę po zaktualizowaniu danych zachowano pierwotną liczebność populacji.

* Liczba chorych objętych leczeniem NIR+AAP wśród chorych na mCRPC w ramach programu lekowego B.56 w pierwszej połowie 2025 r.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	6 453 259	25 014 440		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym wydatki płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą odpowiednio: ok. w I. i II. roku analizy.

Koszty całkowite w scenariuszu nowym, tj. po wydaniu decyzji przez ministra właściwego do spraw zdrowia o objęciu refundacją ocenianej technologii medycznej, wyniosą:

- w I. roku:
 - ok. (w tym: ok. koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie bez RSS;
 - ok. (w tym: ok. koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie z RSS;
- w II. roku:
 - ok. (w tym: ok. koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie bez RSS;
 - ok. (w tym: ok. koszty wnioskowanego leku) – w wariantcie z RSS.

Oszacowane koszty inkrementalne to ok. 6,5 mln zł i 25,0 mln zł odpowiednio w I. i II. roku przyjmując koszt produktu leczniczego Akeega bez uwzględnienia proponowanego RSS. Po uwzględnieniu RSS koszty inkrementalne w I. roku wyniosą ok. w i ok. w II. roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Minimalny i maksymalny wariant analizy podstawowej

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych, które oparte zostały na podstawie prognozowanych udziałów wnioskowanej interwencji.

W wariancie minimalnym liczbę pacjentów objętych leczeniem z wykorzystaniem produktu leczniczego Akeega oszacowano na [] pacjentów w I. i [] w II. roku. W wariancie maksymalnym populację oszacowano na odpowiednio [] i [] pacjentów w I. i II. roku.

Szczegóły dotyczące kosztów inkrementalnych w wariancie minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie minimalnym oraz maksymalnym – w horyzoncie analizy, wariant z/bez RSS

Wariant	Koszty inkrementalne	
	I rok	II rok
Z RSS		
podstawowy	[]	[]
minimalny	[]	[]
maksymalny	[]	[]
Bez RSS		
podstawowy	6 453 259	25 014 440
minimalny	[]	[]
maksymalny	[]	[]

W wariancie minimalnym koszty inkrementalne oszacowano na [] w I. roku, a w II. roku na [] odpowiednio w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

W wariancie maksymalnym koszty inkrementalne oszacowano na [] w I. roku, a w II. roku na [] odpowiednio w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

Scenariusze analizy wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano także alternatywne warianty i wartości kluczowych parametrów modelu. Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.4 BIA wnioskodawcy. Każdy ze scenariuszy analizowano w 2 wariantach – z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W poniższej tabeli przedstawiono deterministycznej warianty analizy wrażliwości o największym wpływie na inkrementalne wydatki płatnika publicznego.

Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wariantów o największym wpływie na koszty inkrementalne

Wariant		Koszty inkrementalne [zł]	
		I rok	II rok
Perspektywa NFZ (z RSS)			
Analiza podstawowa		[]	[]
[] koszty inkrementalne	Udziały schematów leczenia mHSPC na podstawie NFZ	[]	[]
[] koszty inkrementalne	Modelowanie PFS dla NIR+AAP i AAP krzywą wykładniczą	[]	[]
Perspektywa NFZ (bez RSS)			
Analiza podstawowa		6 453 259	25 014 440
[] koszty inkrementalne	Nieuwzględnienie RDI	[]	[]
[] koszty inkrementalne	Modelowanie PFS dla NIR+AAP i AAP krzywą wykładniczą	[]	[]

W przypadku wariantu z uwzględnieniem proponowanego RSS dla produktu leczniczego Akeega przyjęcie założenia z udziałami schematów leczenia mHSPC na podstawie NFZ, wpływa na całkowitych kosztów inkrementalnych w stosunku do kosztów inkrementalnych przedstawionych w ramach analizy podstawowej w I. i II. roku analizy. W wariantcie bez uwzględnienia RSS największy wpływ na kosztów inkrementalnych ma przyjęcie założenia o nieuwzględnieniu RDI względem kosztów inkrementalnych w analizie podstawowej w I. i II. roku analizy.

Przyjęcie założenia o modelowaniu PFS dla NIR+AAP i AAP krzywą wykładniczą natomiast powoduje kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej w wariantcie z i bez uwzględnienia RSS dla Akeega.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

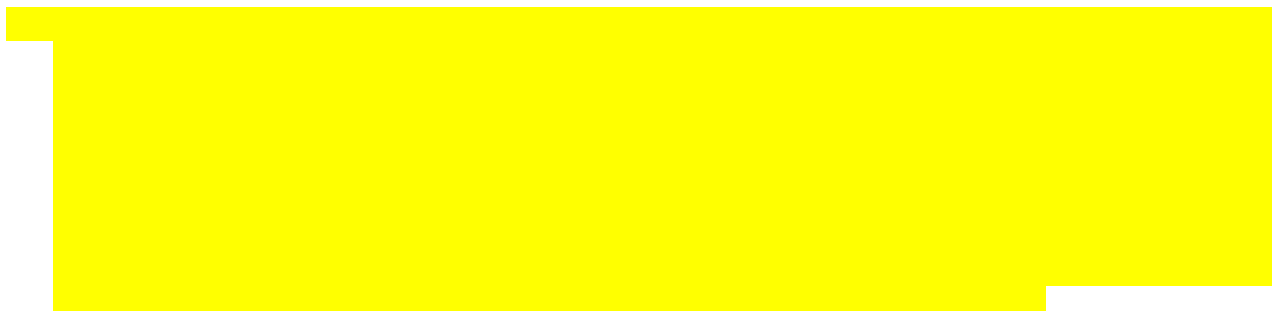
Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz w rozdziale 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wartości skrajnych oraz analizę scenariuszy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 11):



- *Udziały zastosowania wnioskowanej interwencji w leczeniu mHSPC oparto o historyczne dane dla terapii inhibitorami PARP w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Udziały te estymowano na podstawie danych z pierwszych dwóch lat refundacji olaparybu w Polsce w leczeniu mCRPC. Jako odniesienie przejmowania rynku przez olaparyb przyjęto leczenie enzalutamidem i AAP. Jako że nie uzyskano danych o liczbie pacjentów leczonych z obecnością mutacji BRCA1/2, liczbę pacjentów spełniających kryteria zastosowania inhibitorów PARP określono w oparciu o dane literaturowe oraz ekstrapolację danych NFZ. Powyższe założenia mogą prowadzić do zaniżenia faktycznych udziałów wnioskowanej interwencji w leczeniu mHSPC ze względu na brak jednoznacznych danych o występowaniu mutacji HRR w populacji pacjentów z RGK, co wynika z niskiego odsetka testowanych genetycznie pacjentów w początkowych latach refundacji terapii PARPi. W związku z powyższym przyjęcie udziałów na estymowanym poziomie stanowi założenie konserwatywne. Należy przy tym zaznaczyć, że alternatywny poziom przejmowania rynku przez NIR+AAP testowano w ramach analizy wrażliwości.*
- *Koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały określone na podstawie równolegle przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Jednakże analiza ekonomiczna została przeprowadzona w sposób rzetelny, z uwzględnieniem najważniejszych kategorii kosztowych związanych z leczeniem przerzutowego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego, dzięki czemu koszty obliczone w analizie wpływu na budżet zawierają koszty związane z leczeniem pacjentów z mHSPC w Polskim systemie zdrowia.*

Komentarz analityków Agencji:

- Rozkład terapii w scenariuszu istniejącym, oszacowano na [REDACTED]. Wnioskodawca nie przedłożył ww. źródła założeń, w związku z tym, analitycy Agencji nie mieli możliwości ich zweryfikowania. Przyjęte w BIA udziały rynkowe analizowanych terapii obarczone są więc niepewnością.
- Wnioskowane wskazanie to leczenie pacjentów z przerzutowym, wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacją BRCA1/2. W ramach BIA wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której jednym ze scenariuszy było uwzględnienie kosztów testowania genetycznego. W piśmie dotyczącym niezgodności z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, analitycy Agencji zwrócili uwagę, iż to analiza podstawowa powinna uwzględniać koszty związane z testowaniem genetycznym w kierunku obecności mutacji BRCA1/2. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż *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.* Analitycy Agencji przyjmują uzasadnienie o nieróżniącym charakterze kosztów wykonania testów diagnostycznych. Jednakże, z uwagi na brzmienie wskazania określonego we wniosku, w opinii Analityków Agencji koszty testowania genetycznego w kierunku mutacji BRCA 1/2, powinny zostać uwzględnione w analizie podstawowej, a nie w analizie wrażliwości, jak przedstawiono w przedłożonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet.
- Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet, w szczególności w zakresie niepewności związanych z przyjętym wskaźnikiem RDI. Po przeprowadzonych obliczeniach własnych w wariancie zakładającym nieuwzględnienie RDI [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Ponadto ograniczeniem wynikającym z wykorzystania danych pochodzących bezpośrednio z AE jest naliczanie pełnego kosztu kolejnej linii leczenia. Powyższe generuje istotnie wyższe koszty w dalszych liniach terapii z wykorzystaniem komparatorów, a także powoduje wątpliwości interpretacyjne, ponieważ analiza wpływu na budżet powinna uwzględniać przepływy finansowe w horyzoncie analizy. W BIA wnioskodawcy natomiast naliczono również przyszłe koszty, które nie odnoszą się bezpośrednio do okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości nie testował także założenia o braku kosztu kolejnych linii leczenia, co dodatkowo ogranicza wiarygodność przedstawionych oszacowań.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykonano oszacowania [REDACTED]. Wnioskodawca w ograniczeniach analizy wpływu na budżet wskazał, iż koszty ponoszone w ramach analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zostały określone na podstawie równoległe przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Akeega we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym wszelkie ograniczenia modelu ekonomicznego stanowią jednocześnie ograniczenia analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Mając na uwadze ograniczenia analizy ekonomicznej, wskazane przez analityków Agencji (szczegółowo opisane w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA) w zakresie przyjętego przez wnioskodawcę wskaźnika RDI, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych w wariantcie, zakładającym brak uwzględnienia RDI [REDACTED].

Ceny poszczególnych substancji oraz przyjęte założenia przedstawiono w rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA.

Nieuwzględnienie RDI, [REDACTED].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Oszacowania własne analityków Agencji – wyniki inkrementalne analizy wpływ na budżet (źródło: opracowanie własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy)

Kategoria kosztów	Koszty inkrementalne [zł]			
	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza wnioskodawcy	6 453 259	25 014 440	[REDACTED]	[REDACTED]
Obliczenia własne AOTMiT (wariant 1)				
Obliczenia własne AOTMiT (wariant 2)				

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

W przesłanej opinii, dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego.

Uwagi Analityków:

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Akeega jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC) i **mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną)**. Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ponadto w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”⁶ finansowaniu podlega olaparyb, niraparyb w skojarzeniu octanem abirateronu oraz talazoparyb w skojarzeniu z enzulatamidem, w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami i obecnością mutacji (germinalnej lub somatycznej) w genie BRCA1 lub BRCA2

W treści zarówno obowiązującego, jak i uzgodnionego programu lekowego B.56: „Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”, w sekcji: Badania do kwalifikacji leczenia, nie zawarto zapisu dotyczącego potwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2. Jednocześnie jedno z badań do kwalifikacji do leczenia brzmi: *inne badania w razie wskazań klinicznych*.

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej, na pytanie o zasadność uwzględnienia konieczności wykonania testu diagnostycznego, potwierdzającego obecność mutacji BRCA 1/2 w zapisach programu lekowego B.56, odpowiedziała: *Tak – gdyż w badaniu III fazy AMPLITUDE wykazano szczególną korzyść dla pacjentów z mutacjami BRCA1/BRCA2*.

W ocenie analityków Agencji należy zatem rozważyć uwzględnienie odrębnego zapisu w sekcji „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”, dotyczącego konieczności potwierdzenia obecności mutacji BRCA1/2.

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r> (dostęp: 08.09.2026)

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Akeega (niraparyb + abirateron) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami i mutacjami genów *BRCA 1/2* (germinalną i (lub) somatyczną), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <https://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/home/>;
- Nowa Zelandia – <https://www.pharmac.govt.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.09.2026 roku przy zastosowaniu słów kluczowych: *Akeega*, *niraparib* i *abiraterone*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację o trwającej ocenie 4 zagranicznych agencji (NICE – Wielka Brytania, NCPE – Irlandia, CDA-AMC – Kanada oraz ZN – Holandia), a także 1 decyzję o odmowie wczesnego dostępu we Francji (HAS) oraz 2 oceny stwierdzające brak udowodnienia dodatkowej korzyści (IQWiG i G-BA).

W uzasadnieniu decyzji o odmowie wczesnego dostępu wydanej przez HAS podkreślono, że w rozpatrywanym wskazaniu istnieją odpowiednie metody leczenia oraz że dostępne dane nie pozwalają na ocenę dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania produktu leczniczego Akeega, ani na jednoznaczne określenie jej miejsca w strategii terapeutycznej w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami hormonalnymi (enzalutamid, darolutamid, apalutamid).

W ocenie G-BA oraz IQWiG dodatkowa korzyść niraparybu/octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT względem właściwej terapii porównawczej nie została udowodniona, przy jednoczesnym niekorzystnym profilu bezpieczeństwa.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Akeega

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026 (Wielka Brytania) https://www.nice.org.uk/guidance/indevel-opment/gid-ta11558	Hormonozależny, przerzutowy rak gruczołu krokowego	Ocena w trakcie.
NCPE 2026 (Irlandia) https://www.ncpe.ie/niraparib-abiraterone-acetate-akeega-hta-id-26008/	leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) oraz mutacjami genów <i>BRCA 1/2</i> (germinalnymi i/lub somatycznymi).	Ocena w trakcie. Uzasadnienie: Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oszacowania efektywności klinicznej i kosztowej stosowania niraparibu w skojarzeniu z octanem abirateronu (Akeega®) w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2026 (Kanada) https://www.cda-amc.ca/niraparib-and-abiraterone-acetate	Leczenie dorosłych pacjentów ze szkodliwą lub przypuszczalnie szkodliwą mutacją genu BRCA (germinalną i/lub somatyczną) w przerzutowym raku gruczołu krokowego wrażliwym na kastrację (mCSPC). Przed rozpoczęciem leczenia preparatem AKEEGA należy potwierdzić obecność mutacji genu BRCA.	Ocena w trakcie. Publikacja projektu rekomendacji planowana jest na listopad 2026 r.
HAS 2026 (Francja) https://www.has-sante.fr/jcms/p_384_0754/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate	Leczenie dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego z mutacją genu BRCA (germinalną i/lub somatyczną).	Odmowa wczesnego dostępu. Uzasadnienie: - W rozpatrywanym wskazaniu istnieją odpowiednie metody leczenia, o ile terapie te są dostępne na tym etapie strategii terapeutycznej, niezależnie od statusu BRCA (w szczególności terapie hormonalne nowej generacji – enzalutamid, darolutamid w skojarzeniu z docetakselem, apalutamid oraz octan abirateronu) oraz nie wiąże się z utratą szans terapeutycznych, biorąc pod uwagę brak wykazanej korzyści ze stosowania produktu AKEEGA (niraparyb/octan abirateronu) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z samym octanem abirateronu w pierwszej analizie pośredniej, a także uwzględniając jego profil toksyczności. Ponadto dostępne dane nie pozwalają na ocenę dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania AKEEGA (niraparyb/octan abirateronu) ani na jednoznaczne określenie jej miejsca w strategii terapeutycznej w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami hormonalnymi nowej generacji (enzalutamid, darolutamid, apalutamid). - Wdrożenie leczenia może zostać odroczone, ponieważ dostępne są odpowiednie alternatywne opcje terapeutyczne. - Nie można uznać tego leku za innowacyjny w porównaniu z klinicznie istotnymi komparatorami, ponieważ w świetle wyników badania AMPLITUDE przeprowadzonego w populacji pacjentów z mutacją BRCA nie wnosi istotnej zmiany w sposobie leczenia tych pacjentów. Badanie to wykazało korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji radiograficznej (rPFS) oraz wydłużenia czasu do progresji objawowej, jednak w momencie przeprowadzania oceny nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) podczas pierwszej analizy pośredniej. Jednocześnie profil bezpieczeństwa produktu AKEEGA (niraparyb/octan abirateronu) charakteryzował się większą częstością występowania działań niepożądanych w porównaniu z octanem abirateronu (...) Uzyskane wyniki kliniczne nie pozwalają na uzasadnienie istotnej korzyści dla pacjenta. Nie należy oczekiwać, że lek ten zaspokoi potrzebę medyczną, która obecnie jest częściowo pokryta przez dostępne opcje terapeutyczne.
Zorginstituut Nederland (Holandia) https://www.zorginstituutnederland.nl/wat-wij-doen/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) oraz mutacjami BRCA 1/2 (germinalną i/lub somatyczną).	Ocena w trakcie. Minister Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu może zdecydować o czasowym niewłączeniu nowych, wysokokosztowych leków do zakresu świadczeń gwarantowanych w ramach podstawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Leki te są wówczas obejmowane procedurą „sluis voor dure geneesmiddelen” (sluis – mechanizm czasowego wstrzymania refundacji drogich leków do czasu zakończenia negocjacji cenowych i oceny ich wartości terapeutycznej).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
G-BA 2026 (Niemcy) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1327/	Leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego oraz mutacjami BRCA 1/2	Nie udowodniono dodatkowej korzyści. W celu oceny dodatkowej korzyści wynikającej ze stosowania niraparibu/octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem oraz ADT w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany, przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) dostępne są wyniki badania AMPLITUDE. Ze względu na zarejestrowane wskazania do stosowania niraparibu/octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem i ADT oraz wybór octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem i ADT jako terapii porównawczej, podmiot odpowiedzialny uwzględnia odpowiednią subpopulację pacjentów z badania AMPLITUDE, tj. pacjenci z nowo rozpoznany mHSPC wysokiego ryzyka z mutacjami BRCA1/2. Dostępne są zatem dane jedynie dla części całej populacji pacjentów objętej ocenianym wskazaniem. Subpopulacja z badania AMPLITUDE odróżnia się od pozostałej populacji pacjentów, dzięki istotnym klinicznym cechom: „nowo zdiagnozowany” i „wysokiego ryzyka”. W związku z tym odpowiednie podgrupy w niniejszym wskazaniu są rozpatrywane oddzielnie w ocenie dodatkowej korzyści. <u>Dorośli pacjenci z nowo rozpoznany przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), z mutacjami BRCA1/2 oraz chorobą wysokiego ryzyka:</u> • Nie potwierdzono istotnej statystycznie różnicy między ramionami leczenia w zakresie przeżycia całkowitego; • Wyniki dla punktu końcowego „progresja objawowa” uznano za wskazujące na istotną korzyść ze stosowania niraparybu/octanu abirateronu, jednakże na podstawie dostępnych danych, nie wykracza ona poza niewielką poprawę • W zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem nie stwierdzono ani pozytywnych, ani negatywnych efektów leczenia niraparybem/octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem i ADT. • Niekorzystny profil bezpieczeństwa leczenia niraparybem w skojarzeniu z octanem abirateronu, prednizonem oraz ADT: wyraźnie większa liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ≥ 3. stopnia. W wyniku przeprowadzonego bilansu korzyści i ryzyka G-BA uznało, że dla niraparybu/octanu abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT, w porównaniu z octanem abirateronu stosowanym z prednizonem lub prednizolonem i ADT, dodatkowa korzyść kliniczna nie została udowodniona. <u>Dorośli pacjenci z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC) i mutacjami BRCA1/2, którzy nie są nowo zdiagnozowani i/lub nie spełniają kryteriów choroby wysokiego ryzyka</u> Brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii w ww. subpopulacji pacjentów. W związku z tym, dodatkowa korzyść kliniczna nie została udowodniona.
IQWiG 2026 (Niemcy) https://www.iqwig.de/projekte/a26-31.html		Nie udowodniono dodatkowej korzyści. W ocenie IQWiG dodatkowa korzyść niraparybu/octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT względem właściwej terapii porównawczej nie została udowodniona wśród pacjentów z mHSPC i mutacjami BRCA1/2, przy jednoczesnym niekorzystnym profilu bezpieczeństwa.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 41. Warunki finansowania leku Akeega 50 mg + 500 mg oraz 100 mg + 500 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Akeega jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej Akeega podlega refundacji



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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna, 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), Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 23 marca 2026 r
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna, Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 23 marca 2026 r
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 23 marca 2026 r
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet płatnika, 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), Aestimo, Wersja 1.0, Kraków 2026 – ostatnia aktualizacja dnia 23 marca 2026 r
Odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych	Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań – Załącznik 1 i Załącznik 2, Akeega (niraparyb + octan abirateronu) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem i ADT w leczeniu dorosłych chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC/ mCSPC) i mutacjami genów BRCA 1/2 (germinalną i (lub) somatyczną), Aestimo.

Badania pierwotne i wtórne

Attard 2025	Attard G. et al., Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025. DOI:10.1038/s41591-025-03961-8
Rathkopf 2025	Rathkopf D.E. et al., LBA91 Patient (pt) reported outcomes (PROs) from AMPLITUDE, a randomized placebo-controlled phase III trial of niraparib (NIRA) and abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) with homologous recombination repair mutations (HRRm). Annals of Oncology. 2025;36:S1747-S1748. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.107
Pieczonka 2025	Pieczonka C. et al., Interim Analyses of AMPLITUDE (Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer with Homologous Recombination Repair Gene Alterations): the Importance of Genomic Testing" Journal of molecular diagnostics, 2025, 27(11), S155.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASCO Update 2023	Virgo K.S. et al., Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update: ASCO Guideline Q and A. JCO Oncol Pract 19, 843-846(2023). DOI: 10.1200/OP.23.00346
AUA 2026	Scarpato K.R. et al., Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Amendment (2026) Part I: Evaluation and Treatment of Biochemically Recurrent (Following Exhaustion of Local Therapy) and Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Published online July 16, 2026. Doi:10.1097/JU.0000000000005220.
CDA-AMC 2026	Canada's Drug Agency, L'Agence des médicaments du Canada, niraparib and abiraterone acetate, Reimbursement Review Project Number: PC0460-000 https://www.cda-amc.ca/niraparib-and-abiraterone-acetate (dostęp: 08.09.2026).
EAU/ EANM/ ESTRO/ ESUR/ ISUP/ SIOG 2026	European Association of Urology, EAU – EANM – ESTRO ESUR – ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2026.

ESMO 2026	Fizazi K. et al., Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, 2026; 37, 590–607. DOI: 10.1016/j.annonc.2026.01.015
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Niraparib/Abirateronacetat (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, BRCA1/2-Mutationen, Kombination mit Prednis(ol)on und Androgendeprivationstherapie) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1327/ (dostęp: 08.09.2026).
HAS 2026	Haute Autorité de Santé, Décision n°2026.0008/DC/SEM du 22 janvier 2026 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité AKEEGA (niraparib/acétate d'abiraterone) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3840754/fr/akeega-niraparib/acetate-d-abiraterone-cancer-de-la-prostate (dostęp: 08.09.2026).
IQWiG 2026	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [A26-31] Niraparib/Abirateronacetat (Prostatakarzinom, metastasiert) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V https://www.iqwig.de/projekte/a26-31.html (dostęp: 08.09.2026).
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer, Version 5.2026, January 23, 2026.
NCPE 2026	National Centre for Pharmacoeconomics Ireland, Niraparib + abiraterone acetate (Akeega®). HTA ID 26008 https://www.ncpe.ie/niraparib-abiraterone-acetate-akeega-hta-id-26008/ (dostęp: 08.09.2026).
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence, Niraparib with abiraterone acetate and prednisone for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [ID6595] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11558 (dostęp: 08.09.2026).
PTOK/PTU 2023	Wysocki P. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego – stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Onkol Prakt Klin Edu 2024; 10(1):1-72.
Zorginstituut Nederland	Overzicht geneesmiddelen in de sluis https://www.zorginstituutnederland.nl/wat-wij-doen/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis (dostęp: 08.09.2026).
Pozostałe publikacje	
ChPL Akeega	Charakterystyka Produktu Leczniczego Akeega (17.03.2026)
Interna Szczeklika	Interna Szczeklika, Rak gruczołu krokowego, Medycyna Praktyczna rozdz. B01.X.G.2. https://www.mp.pl/interna/chapter/B01.X.G.2 (dostęp: 28.08.2026).
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów https://onkologia.org.pl/pl/raporty (dostęp: 28.08.2026)
NIK 2025	Najwyższa Izba Kontroli, Informacja o wynikach kontroli OPIEKA PALIATYWNA I HOSPICYJNA FINANSOWANA ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH, Warszawa, czerwiec 2025 r. https://www.nik.gov.pl/plik/id,31410,vp,34532.pdf (dostęp: 11.09.2026).
Obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2026 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2026-r (dostęp: 08.09.2026)