



IGNORANTIA NOCET

XTANDI[®] (ENZALUTAMID)
W LECZENIU DOROŚŁYCH CHORYCH
NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO
OPORNEGO NA KASTRACJĘ
PO NIEPOWODZENIU TERAPII DOCETAKSEM

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO
I ANALIZA KLINICZNA
wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 15 maja 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>██████████ (adres do korespondencji: ██████████)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Koordynacja prac nad raportem; ⊗ Opis wytycznych i rekomendacji; ⊗ Wybór potencjalnych komparatorów; ⊗ Analiza systemu refundacji; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników, podsumowania i wniosków końcowych; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji; ⊗ Kontrola obliczeń.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego, wytycznych i rekomendacji; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Ocena homogeniczności badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków.
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna i kontrola obliczeń.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez ██████████ i ██████████.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	14
1. Cel analizy	19
2. Metodyka	19
3. Problem zdrowotny – rak gruczołu krokowego	21
3.1. Populacja docelowa	21
3.2. Definicja i klasyfikacja	21
3.3. Epidemiologia	25
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	26
3.5. Patomechanizm	26
3.6. Objawy	27
3.7. Rozpoznanie	28
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	29
3.9. Leczenie raka gruczołu krokowego	30
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RGK	31
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RGK	48
3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RGK	53
3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RGK	55
3.9.5. Praktyka kliniczna leczenia RGK w Polsce	60

4. Interwencja – enzalutamid.....	64
4.1. Działanie leku	64
4.2. Zarejestrowane wskazanie.....	64
4.3. Dawkowanie i sposób podawania	64
5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) ...	66
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	67
5.1.1. Octan abirateronu	68
6. Analiza systemu refundacji	72
6.1. Sposób finansowania octanu abirateronu	72
6.2. Sposób finansowania enzalutamidu	73
7. Przegląd systematyczny.....	74
7.1. Źródła danych	74
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	75
7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	75
7.3.1. Strategia wyszukiwania.....	75
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	76
7.3.3. Badania włączone.....	77
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne	79
7.4.1. Strategia wyszukiwania.....	79
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	80
7.4.3. Badania włączone.....	83

7.5.	III etap przeglądu – porównanie pośrednie	86
7.5.1.	Strategia wyszukiwania.....	86
7.5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	87
7.5.3.	Badania włączone.....	88
7.6.	Ocena jakości badań	91
7.7.	Analiza statystyczna	91
7.8.	Charakterystyka przeglądów systematycznych	94
7.9.	Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	95
7.9.1.	Punkty końcowe.....	99
7.9.2.	Ocena homogeniczności.....	114
7.10.	Ocena skuteczności enzalutamidu względem BSC.....	125
7.10.1.	Czas przeżycia całkowitego (OS).....	127
7.10.2.	Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)	136
7.10.3.	Progresja choroby.....	140
7.10.4.	Odpowiedź na leczenie	146
7.10.5.	Nasilenie bólu	151
7.10.6.	Zdarzenia kostne	152
7.11.	Ocena skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu – porównanie pośrednie.....	154
7.11.1.	Czas przeżycia całkowitego (OS).....	155
7.11.2.	Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)	161
7.11.3.	Progresja choroby.....	163

7.11.4. Odpowiedź na leczenie	166
7.11.5. Zdarzenia kostne	168
7.12. Podsumowanie oceny skuteczności.....	170
7.13. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC.....	215
7.13.1. Zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem	216
7.13.2. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	218
7.13.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....	219
7.13.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	220
7.13.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	221
7.13.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	222
7.13.7. Zaburzenia psychiczne	224
7.13.8. Zaburzenia układu nerwowego	226
7.13.9. Zaburzenia serca	228
7.13.10. Zaburzenia naczyniowe.....	229
7.13.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	230
7.13.12. Zaburzenia żołądka i jelit.....	231
7.13.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.....	233
7.13.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	233
7.13.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	234
7.13.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	237
7.13.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	238

7.13.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	239
7.13.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	241
7.13.20. Parametry życiowe	243
7.14. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem octanu abirateronu – porównanie pośrednie	245
7.14.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	246
7.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	249
7.14.3. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie	254
7.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	261
7.16. PBRER	270
7.17. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ENZ i ABI	273
8. Ograniczenia	275
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	277
10. Dyskusja	281
11. Załączniki	285
11.1. Ilościowa ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC	285
11.1.1. Zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem	286
11.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem	288
11.1.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	289
11.1.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	291
11.1.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	292

11.1.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	293
11.1.7. Zaburzenia psychiczne	294
11.1.8. Zaburzenia układu nerwowego	296
11.1.9. Zaburzenia serca	299
11.1.10. Zaburzenia naczyniowe.....	299
11.1.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	300
11.1.12. Zaburzenia żołądka i jelit.....	301
11.1.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	303
11.1.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	303
11.1.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	304
11.1.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	307
11.1.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	308
11.1.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	310
11.1.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	311
11.1.20. Parametry życiowe	313
11.1.21. Podsumowanie ilościowej oceny bezpieczeństwa	314
11.2. Badanie nieopublikowane odnalezione w rejestrze badań klinicznych	354
11.3. Wyniki badania ankietowego.....	355
11.3.1. Ekspert nr 1	355
11.3.2. Ekspert nr 2	362
11.3.3. Ekspert nr 3	370

11.4.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	378
11.5.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych	380
11.6.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	382
11.7.	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	384
11.8.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	393
11.9.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	403
11.10.	Skale oceny jakości badań.....	406
12.	Spis tabel.....	409
13.	Spis rysunków.....	420
14.	Bibliografia	421

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABI	octan abirateronu
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AR	receptor androgenowy
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
AWMSG	ang. <i>The All Wales Medicines Strategy Group</i> – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BPM	ang. <i>beats per minute</i> – liczba uderzeń na minutę;
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> – kwestionariusz nasilenia bólu – skrócona wersja
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych w ramach <i>The Cochrane Library</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CO	Centrum Onkologii
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporność na kastrację rak gruczołu krokowego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechna terminologia kryteriów zdarzeń niepożądanych
CUA	ang. <i>Canadian Urological Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne
CUOG	ang. <i>Canadian Urologic Oncology Group</i> – kanadyjska grupa urologiczna prowadząca badania nad nowotworami
CYP17	cytochrom P450 17
DHEA	ang. <i>dehydroepiandrosterone</i> – dehydroepiandrosteron
dl	decylitr
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne

Skrót	Rozwinięcie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich oraz skala sprawności ECOG, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia osób z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire - 5 Dimensions</i> – kwestionariusz opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
fiol.	fiolka
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment – Development and Evaluation</i> , skala oceny siły dowodów naukowych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HC	ang. <i>Health Canada</i> – kanadyjski wydział rządowy odpowiedzialny za zdrowie publiczne
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRPC	ang. <i>hormone refractory prostate cancer</i> – hormonooporny rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – analiza wyników zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – interaktywny system internetowy
IVRS	ang. <i>Interactive Voice Recognition System</i> – interaktywny system rozpoznania mowy
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
µl	mikrolitr
m ²	metr kwadratowy
m-ca	miesiąca
mCRPC	ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

Skrót	Rozwinięcie
mg	miligram
ml	mililitr
mM	milimol/l
mmol	milimol
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów
NCP	ang. <i>National Center for Pharmacoeconomics</i> – irlandzkie państwowe centrum farmako-ekonomiczne ds. oceny technologii medycznych
ng	nanogram
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/o	nie osiągnięto
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PCODR	ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPV	ang. <i>positive predictive value</i> – dodatnia wartość predykcyjna
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego

Skrót	Rozwinięcie
PSADT	ang. <i>PSA doubling time</i> – tempo wzrostu stężenia PSA
PUO	Polska Unia Onkologii
QTcF	wydłużony odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
r.	rok
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RGK	rak gruczołu krokowego
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SRC	rodzina kinaz oznaczona symbolem SRC
szt.	sztuka
tabl.	tabletki
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – klasyfikacja wyznaczająca ogólny stopień zaawansowania choroby nowotworowej
TRUS	ang. <i>transrectal ultrasonography</i> – ultrasonografia przezodbytnicza
tw	ang. <i>text word</i> – słowa w tekście
tyg.	tygodnie
UICC	fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> - Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> – górna granica normy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – skala wizualno-analogowa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Xtandi® (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, rekomendacji dotyczących leczenia i finansowania terapii oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatora dla enzalutamidu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORA I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu oceniono względem octanu abirateronu finansowanego w Polsce ze środków publicznych.

Odnaleziono 13 przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji. Włączone do analizy przeglądy to: *Bennett 2014, Deshmukh 2014, Tan 2014, Iacovelli 2013, Loblaw 2013, Ouzaid 2013, Samson 2013, Sanford 2013, Seal 2013, Sridhar 2013, Agarwal 2012, Beltran 2011* oraz *Vishnu 2010*. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji

i interwencji, zdecydowano o wyszukaniu badań pierwotnych. Ze względu na fakt, iż enzalutamid jest innowacyjną technologią medyczną spodziewano się nowych, aktualniejszych danych zawartych np. w posterach konferencyjnych.

Dla enzalutamidu (ENZ) odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane (porównanie ENZ względem BSC¹) – badanie *AFFIRM*. W celu porównania enzalutamidu względem octanu abirateronu (ABI) przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie wyników badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*.

Homogeniczność tych badań oceniono jako średnią. Analizowane populacje chorych są homogeniczne, jednak wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest całkowicie spójna. W badaniu *AFFIRM* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów. Z kolei w badaniu *COU-AA-301* chorzy stosowali PLC i prednizon, a ponadto dopuszczalne było stosowanie innych leków m.in. innych glikokortykosteroidów, bisfosfonianu. Homogeniczność większości parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką. Odnotowano jednak różny sposób ukrycia kodu randomizacji oraz odmienne parametry służące stratyfikacji. Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami. W przypadku jednak OS oraz czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane na zbliżony okres obserwacji.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Skuteczność kliniczna

Udowodniono, iż ENZ wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych w porównaniu z BSC. Przewagę ENZ nad BSC wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie zmniejszania nasilenia bólu i progresji bólu. Analiza ENZ vs BSC umożliwiła porównanie ENZ z komparatorem – ABI.

Wykazano przewagę skuteczności enzalutamidu nad octanem abirateronu. ENZ wydłuża czas przeżycia chorych podobnie do ABI. Jednak w analizie wieloczynnikowej OS², w której wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, dla których odnotowano istotne

¹ ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

² ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego

różnice na początku badania – stwierdzono przewagę ENZ nad ABI. Analizę tą należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na możliwe różnice pomiędzy badaniami w uwzględnionych czynnikach prognostycznych. W podgrupie chorych, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów także wykazano przewagę ENZ nad ABI dla czasu przeżycia całkowitego (różnica istotna statystycznie). Na podstawie ocenianych dowodów naukowych nie ma podstaw by stwierdzić, że różnice między lekami w OS są klinicznie istotne. Udowodniono także, iż stosowanie ENZ wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI (porównanie należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji). Jednak na podstawie oceny jakościowej (populacja badania *AFFIRM* była bardziej obciążona) można wnioskować, iż ENZ może skuteczniej poprawiać jakość życia niż ABI, a w opinii analityków różnice są klinicznie istotne. Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność ENZ względem ABI w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica istotna statystycznie), zarówno w ocenie na podstawie PSA³, jak i radiograficznej. Warto jednak nadmienić, że PFS na podstawie oceny PSA w grupach przyjmujących BSC różni się znacznie między badaniami *AFFIRM* i *COU-AA-301*, co może wynikać z rozbieżności w przyjmowanych terapiach w grupach BSC, z kolei PFS (ang. *progression-free survival*) w grupach badanych jest zbliżony. Natomiast w ocenie PFS na podstawie badania radiograficznego widoczna jest przewaga grupy ENZ względem ABI przy zbliżonym PFS w grupach przyjmujących BSC. Według analityków wykazane różnice między grupami dla tych parametrów można uznać za klinicznie istotne. Różnic między terapiami nie stwierdzono w przypadku częstości występowania zdarzeń kostnych, jak i czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (odnotowano jednak znaczne różnice między grupami otrzymującymi BSC). Przewagę ENZ nad ABI wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Bezpieczeństwo

Uwzględniając rozbieżności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych, wykazano, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest korzystny w porównaniu z BSC. Analiza bezpieczeństwa ENZ vs BSC umożliwiła porównanie ENZ z komparatorem – ABI.

³ ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń⁴ niepożądanych, włączone do porównania pośredniego oceniane były w czasie leczenia + 30 dni po jego zakończeniu. W grupie ENZ czas raportowania wyniósł do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie ABI do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni). Zdarzenia niepożądane raportowano więc w zbliżonym okresie, należy jednak uwzględnić, iż czas w jakim raportowano zdarzenia niepożądane w grupie ENZ jest nieznacznie dłuższy, w dłuższym okresie raportowania mogło wystąpić stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych. Należy także podkreślić, że populacja badania *AFFIRM* była w gorszym stanie zdrowia, a w związku z tym była prawdopodobnie bardziej podatna na negatywny wpływ terapii.

W przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami. Różnice odnotowano w przypadku nielicznych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem – różnica na korzyść ENZ, a na korzyść ABI: zaburzenia układu nerwowego ogółem, kompresja rdzenia kręgowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem). Spośród zdarzeń innych niż ciężkie, statystycznie istotne różnice na korzyść ENZ odnotowano w przypadku zakażeń dróg moczowych oraz nudności. Ze względu na nieco dłuższy okres raportowania w grupie ENZ, można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest bardziej korzystny niż profil bezpieczeństwa ABI.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeanalizowano także dokument PBRER ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka dla enzalutamidu.

[REDACTED]

Na podstawie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności przedstawionych w *Charakterystykach Produktów Leczniczych Xtandi®* oraz *Zytiga®* stwierdzono, że przy stosowaniu enzalutamidu, jak i octanu abirateronu należy zachować ostrożność u chorych

⁴ jako zdarzenie niepożądane definiowano każde zdarzenie, które nie jest definitywnie związane z leczeniem (czyli zdarzenia prawdopodobnie, możliwe lub mało prawdopodobnie związane z leczeniem a także zdarzenia w oczywisty sposób niezwiązane z leczeniem)

z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, jak również w przypadku stosowania tych leków podczas chemioterapii oraz w politerapii.

WNIOSKI

W niniejszej analizie wykazano przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu. ENZ wydłuża czas przeżycia chorych podobnie do ABI, jednak ENZ jest skuteczniejszy niż ABI w zakresie PFS oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Możliwe, że terapia ENZ bardziej poprawia jakość życia, jednak wyniki porównania pośredniego dla tego punktu końcowego należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji. Można także przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest korzystniejszy niż ABI.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą technologię medyczną dostępną obecnie w terapii chorych na raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetakselem.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [56] celem analizy klinicznej dla leku Xtandi® (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z:

- ⊗ Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej,
- ⊗ *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań,*
- ⊗ zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
-

- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Problem zdrowotny – rak gruczołu krokowego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla Xtandi® stanowią dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby [10].

3.2. Definicja i klasyfikacja

Szczegółowe kryteria Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*) definiują raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) według podanych w poniższej tabeli kryteriów.

Tabela 1.
Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Cecha	Charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	3 postępujące po sobie wzrosty stężenia PSA, z 1 tyg. przerwą, dwa wzrosty stężenia PSA o > 50% ponad nadir, gdzie PSA > 2ng/ml
Odstawienie antyandrogenów	≥4 tyg dla flutamidu, ≥6 tyg. dla bikalutamid albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia

Cecha	Charakterystyka
	kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich wg RECIST ⁵ ze zwiększeniem średnicy węzłów ≥ 2 cm

Źródło: opracowanie własne na podstawie [25]

Nowotwory gruczołu krokowego klasyfikowane są według stopnia złośliwości. Zaleca się stosowanie skali Gleasona, ponieważ uwzględnia ona charakterystyczne dla raka gruczołu krokowego zróżnicowanie morfologiczne utkania nowotworu. Ocenia się dominującą i drugą pod względem częstości występowania strukturę utkania raka – każdą w pięciopunktowej skali. W skali Gleasona punktem 1 – 5 przypisany jest obraz histologiczny tkanki nowotworowej badany w powiększeniu. Punkt 1. przypisany jest komórkom nowotworowym, które są wysokozróżnicowane – swoją budową przypominają prawidłowe komórki gruczołu krokowego. Punkt 5. przypisany jest komórkom niskozróżnicowanym – typowe cechy komórkowe raka gruczołu krokowego z dużym potencjałem rozsiewu na sąsiadujące tkanki. Otrzymane wyniki są sumowane, aby otrzymać ostateczną wartość punktową. Większość nowo rozpoznawanych przypadków raka to nowotwory o stopniu złośliwości histologicznej ocenionym jako 6 lub więcej punktów (w sumie). Jeśli stwierdza się tylko jeden rodzaj utkania nowotworu, należy podwoić odpowiadającą mu liczbę punktów w skali Gleasona. Ocena poniżej 6 odpowiada niskiej złośliwości, 6-7 umiarkowanej, a powyżej 7 – dużej [5, 60, 67].

Oceniając preparat uzyskany podczas radykalnego wycięcia gruczołu krokowego należy opisać trzeci pod względem częstości rodzaj utkania raka, jednak ocena ta nie jest uwzględniana w sumie punktów w skali Gleasona. Dodatkowo, jeśli w preparacie obecny jest dominujący guz, należy osobno ocenić takie ognisko nowotworu używając skali Gleasona, ponieważ zwykle stanowi ono ognisko raka o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej i stopniu zaawansowania klinicznego [5, 67].

Raka gruczołu krokowego klasyfikuje się również według stopnia zaawansowania, który oceniany jest w skali TNM (ang. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis*, klasyfikacja wyznaczająca ogólny stopień zaawansowania choroby nowotworowej).

⁵ ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę skali oceny RGK zgodnie z klasyfikacją TNM według UICC (fr. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów), edycja 7. z 2010 roku [5].

Tabela 2.
Skala oceny RGK w klasyfikacji TNM (według UICC, 7. edycja z 2010 r.)

Cecha	Definicja
Cecha T (guz pierwotny)	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, zajmuje ≤5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, zajmuje >5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji rdzeniowych (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	Guz zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata gruczołu krokowego
T2b	Guz zajmuje więcej niż połowę jednego płata, ale nie zajmuje obu płatów gruczołu krokowego
T2c	Guz zajmuje oba płaty gruczołu krokowego
T3	Guz nacieka poza torebkę gruczołu krokowego
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jedno- lub obustronne), w tym naciekanie mikroskopowe szyi pęcherza moczowego
T3b	Guz nacieka pęcherzyk(-i) nasienny(-e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka struktury sąsiadujące, inne niż pęcherzyki nasienne (zwieracz zewnętrzny odbytu, mięsień dźwigacz odbytu, pęcherz lub ścianę miednicy.)
Cecha N (regionalne węzły chłonne)	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych
Cecha M (przerzuty odległe)	
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5]

W poniższej tabeli zaprezentowano natomiast klasyfikację grup prognostycznych, która została oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [5, 67].

Tabela 3.
Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona^a

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stężenie PSA [ng/ml]	Suma punktów w klasyfikacji wg Gleasona ^c
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	X ^b	X ^b
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 i <20	≤6
	T2a, b	N0	M0	<20	≤7
IIB	T2c	N0	M0	dowolne	dowolna
	T1-2	N0	M0	≥20	dowolna
	T1-2	N0	M0	dowolne	≥8
III	T3a-b	N0	M0	dowolne	dowolna
IV	T4	N0	M0	dowolne	dowolna
	dowolna	N1	M0	dowolne	dowolna
	dowolna	dowolna	M1	dowolne	dowolna

^a W sytuacji, gdy nieznane jest stężenie PSA lub suma punktów w ocenie za pomocą skali Gleasona, stopień zaawansowania klinicznego ustala się na podstawie zaawansowania cechy T oraz stężenia PSA lub sumy punktów w klasyfikacji wg Gleasona.

^b Nie ma danych na temat stężenia PSA lub nieznana jest suma punktów w ocenie za pomocą skali Gleasona.

^c ≤6 dobrze zróżnicowany rak (ang. *well differentiated*); 7 średnio zróżnicowany rak (ang. *moderately differentiated*); 8-10 źle zróżnicowany rak (ang. *poorly differentiated*);

Źródło: opracowanie własne na podstawie [5, 67]

Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC, ang. *castration resistant prostate cancer*) został dokładnie zdefiniowany wraz z nowymi lekami celowanymi na receptor androgenowy (enzalutamid) albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP 17 (octan abirateronu) [25].

Uprzedni termin, hormonooporny rak gruczołu krokowego, odnosił się do choroby bardzo niejednorodnej. Obejmował różne grupy chorych, ze znacząco różnymi medianami czasu przeżycia. Dokładna definicja nawrotu lub wznowy RGK pozostaje kwestią dyskusyjną [25].

Do opisywania raków gruczołu krokowego, które nawracają po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC (ang. *hormone refractory prostate cancer* – hormonooporny rak gruczołu krokowego), androgenoniezależne raki, hormononiezależne raki [52].

Duże znaczenie kliniczne ma rozróżnienie CRPC od prawdziwego HRPC. Na wtórną terapię hormonalną, w tym na odstawienie antyandrogenów, stosowanie estrogenów i kortykosteroidów odpowiada CRPC, natomiast prawdziwy HRPC jest oporny na wszystkie metody leczenia hormonalnego.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne (kastracja chemiczna) wynosi 18–24 miesiące i po tym okresie dochodzi do wystąpienia stanu oporności na kastrację [52].

3.3. Epidemiologia

Na podstawie danych Centrum Onkologii (CO) w Polsce liczba zachorowań na RGK w 2011 r. wyniosła 10 318, a liczba zgonów 4 085 [14]. Współczynniki zachorowalności i umieralności zostały obliczone na podstawie danych statystycznych GUS z 2012 roku [19] (liczba dorosłych mężczyzn – 15 024 934). Współczynnik zachorowalności wynosi 68,7 przypadków na 100 000 osób, natomiast współczynnik umieralności 27,2/100 000⁶. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych RGK jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Rozpoznawany jest u mężczyzn głównie powyżej 50 r. ż. [55].

Prognoza Zakładu Epidemiologii CO w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie [15].

Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestoleciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*) w surowicy (umożliwia to wykrywanie bezobjawowych raków). Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy) [5].

⁶ Współnik zachorowalności $(100\ 000 \cdot 10\ 318) / 15\ 024\ 934 = 68,7$; współczynnik umieralności $(100\ 000 \cdot 4\ 085) / 15\ 024\ 934 = 27,2$

Na podstawie danych zawartych w raporcie AOTM dotyczącym finansowania octanu abirateronu [61] oszacowano średnią liczbę chorych na CRPC po niepowodzeniu docetakselem w roku 2013 na 775 osób.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie jest znana [5].

Czynniki ryzyka RGK nie zostały jeszcze dobrze poznane. Wśród najbardziej istotnych czynników ryzyka RGK wymienia się [5]:

- ⊗ podeszły wiek (RGK diagnozowany jest zazwyczaj u mężczyzn po 65. r.ż.);
- ⊗ uwarunkowania genetyczne – kilkukrotnie wyższe ryzyko zachorowania dotyczy mężczyzn, których krewni I stopnia chorowali lub chorują na RGK.

Uważa się, że spożywanie produktów sojowych, pokarmów zawierających selen, witaminę D, C, E oraz likopen (zawarty w pomidorach) zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego. Natomiast niektóre związki metali ciężkich oraz choroby zapalne mogą zwiększać zagrożenie rozwojem tego nowotworu [49].

Wśród możliwych czynników etiologicznych RGK wymieniane są również: dieta, wzorce zachowań seksualnych, spożycie alkoholu, ekspozycja na promienie UV oraz narażenie na czynniki zawodowe [25].

3.5. Patomechanizm

Większość nowotworów gruczołu krokowego (95%) stanowią gruczolakoraki, rzadko występują raki neuroendokryne, drobnokomórkowe oraz raki przejściowokomórkowe. Około 70% nowotworów powstaje w obwodowej strefie gruczołu krokowego i może być wielogniskowa [33].

Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerwowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zastłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych)

oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich [5].

Rak gruczołu krokowego jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach zaangażowanych w niezależność androgenów nadal jest niekompletna. Wiadomo, że ablacja androgenowa powoduje selekcję komórek niezależnych od androgenów, które rosną i w końcu stanowią większość masy komórkowej nowotworu. Zmiany w prawidłowym przekazywaniu sygnału androgenowego wydają się być najważniejszym elementem patogenezy androgenoniezależnego RGK. Niezależność od androgenów przebiega dwoma nakładającymi się mechanizmami, które mogą być zależne lub niezależne od receptora androgenowego (AR) [25].

3.6. Objawy

Objawy raka gruczołu krokowego są niecharakterystyczne. Na wczesnym etapie rozwoju choroby są one podobne do objawów innych chorób gruczołu krokowego [49].

Z upływem czasu u mężczyzn pojawiają się dolegliwości związane z chorobami gruczołu krokowego, które pogarszają jakość ich życia. Należą do nich [49]:

- ⊗ częste oddawanie moczu, w nocy zaburzające sen a w ciągu dnia utrudniające pracę;
- ⊗ trudności w rozpoczęciu oddawania moczu;
- ⊗ osłabienie strumienia moczu, co jednocześnie wydłuża czas jego oddawania;
- ⊗ uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza;
- ⊗ oddawanie moczu „na raty”;
- ⊗ parcia naglące;
- ⊗ dolegliwości bólowe oraz pieczenie w trakcie oddawania moczu, które występują okresowo lub stale;
- ⊗ zatrzymania moczu, które skutkują koniecznością założenia cewnika do pęcherza.

W miarę rozszerzania się raka na otaczające struktury oraz w momencie pojawienia się przerzutów odległych mogą wystąpić: bóle okolicy krocza, bóle kręgosłupa, krwimocz, krew w nasieniu, zaburzenia wzdodu lub bóle w trakcie oddawania stolca. Ponadto, zmniejsza się masa ciała, pojawia się zmęczenie, niedokrwistość, skąpomocz a następnie bezmocz i ogólne wyniszczenie organizmu [49].

3.7. Rozpoznanie

Podstawowymi narzędziami w diagnostyce RGK są [47]:

- ⊗ badanie *per rectum* – badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę (DRE, ang. *digital rectal examination*);
- ⊗ oznaczenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, ang. *prostate-specific antigen*) w surowicy;
- ⊗ ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*).

Rozpoznanie ostateczne stwierdza się na podstawie obecności gruczolakoraka w wycinkach gruczołu krokowego pobranych metodą biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym metodą aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*) [47].

Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza. Na podstawie wielomiejscowych biopsji systematycznych wykonanych pod kontrolą TRUS można wykryć więcej raków niż na podstawie biopsji wykonanych pod kontrolą palca lub biopsji obszarów hypoechogennych gruczołu krokowego widocznych w TRUS [47].

PSA jest proteazą serynową produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy gruczołu krokowego. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla RGK, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej gruczołu krokowego. Do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego. Rola PSA w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania RGK zwiększa się. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest

czynnikiem prognostycznym raka lepszym niż zmiany „podejrzane”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS [47].

Obecnie dostępnych jest wiele różnych zestawów diagnostycznych, służących do określenia stężenia PSA w surowicy. Dotychczas jednak nie określono międzynarodowego standardu do powszechnego stosowania. Dodatkowe oznaczenie stężenia kwaśnej fosfatazy gruczołu krokowego (PAP, ang. *prostatic acid phosphatase*) w surowicy nie wnosi użytecznych informacji. Istnieje potrzeba określenia wartości progowej stężenia PSA, wskazującej największe ryzyko istnienia RGK. Zależnie od wyniku DRE, dodatnia wartość predykcyjna (PPV, ang. *positive predictive value*) stężeń PSA, określonych na podstawie testów z przeciwciałami monoklonalnymi, zawartych w granicach 4–10 ng/ml, wynosi 25–35%, stężeń zaś powyżej 10 ng/ml – 50–80% [47].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Informacji o czynnikach rokowniczych dostarcza raport z badania histopatologicznego.

Określane są w nim następujące cechy [25]:

- ⊗ typ histologiczny;
- ⊗ stopień złośliwości w skali Gleasona;
- ⊗ stopień zaawansowania i stan marginesów chirurgicznych (niezależny czynnik ryzyka wznowy biologicznej);
- ⊗ lokalizacja i naciekanie pozatorebkowe, obecność nacieku szyi pęcherza, określenie strony nacieku pozatorebkowego lub nacieku pęcherzyków nasiennych, lokalizacji i zasięgu dodatnich marginesów chirurgicznych;
- ⊗ dodatkowe informacje dotyczące wielogniskowości, rozmiaru dominującego guza i lokalizacji strefowej (strefa przejściowa, obwodowa, przedni róg) dominującego guza.

Stopień złośliwości histologicznej oceniony w zmodyfikowanej skali Gleasona (szczegółowy opis skali przedstawiono w rozdziale 3.2.) jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym. Decyduje on o przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie [25].

Klasyfikacja TNM jest zalecana do oceny histopatologicznej miejscowego stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Ocenia on zasięg anatomiczny raka, który może mieć znaczenie rokownicze [25].

Naciekanie pozatorebkowe jest terminem określającym obecność nowotworu poza gruczołem krokowym i określa nowotwór wnikający między okołosterczową tkankę tłuszczową lub uwypuklenie się poza zarys gruczołu krokowego, np. przy pęczkach naczyniowo-nerwowych lub przedniej powierzchni gruczołu krokowego. Należy określić lokalizację oraz zakres nacieku, ponieważ wiąże się to z ryzykiem wznowy [25].

Objętość nowotworu jest kontrowersyjnym czynnikiem rokowniczym. Obecnie wyniki dostępnych badań są sprzeczne. Pomimo tego objętość raka z wartością odcięcia równą 0,5 ml nadal pozostaje istotnym parametrem służącym do rozróżnienia przypadków raka nieistotnych i istotnych klinicznie [25].

Stan marginesów chirurgicznych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy biologicznej. Zazwyczaj można jednoznacznie określić ich stan. Dodatni margines chirurgiczny stwierdza się jeśli komórki nowotworowe są obecne w oznaczonej tuszem linii cięcia, natomiast w przypadku ich braku lub ich obecności w bliskim sąsiedztwie w stosunku do pokrytej tuszem powierzchni marginesu, definiuje się go jako margines ujemny. Stan marginesów chirurgicznych jest niezależny od patologicznego stopnia zaawansowania miejscowego, a dodatni margines nie jest dowodem naciekania pozatorebkowego. Nie ma wystarczających dowodów na to, że istnieje związek pomiędzy rozległością dodatnich marginesów a ryzykiem nawrotu. Powinny być jednak przedstawione dane, które dotyczą wieloogniskowości i rozmiaru dodatnich marginesów, takie jak długość w milimetrach lub liczba blozków z zajęciem marginesów procesem nowotworowym [25].

3.9. Leczenie raka gruczołu krokowego

Wskazanie leku Xtandi® dotyczy chorych, u których podczas lub po leczeniu docetakselem doszło do progresji choroby. Szczegółową charakterystykę leczenia raka gruczołu krokowego przedstawiono więc tylko dla opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu wtórnym. Opis znajduje się w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RGK

W celu odnalezienia aktualnych standardów postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przeszukano bazy informacji medycznej i strony internetowe. Odnaleziono liczne dokumenty wytycznych zagranicznych organizacji. Poniżej przedstawiono jedynie wytyczne wiodących organizacji regulujących standardy postępowania w opisywanym problemie zdrowotnym, opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku.

Scharakteryzowano 7 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, na podstawie których szczegółowo opisano aktualne standardy postępowania we wtórnej terapii raka gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem terapii w raku gruczołu krokowego opornego na kastrację:

- ⊗ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z roku 2014 [36];
- ⊗ Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku 2013 [2];
- ⊗ Wytyczne *American Urological Association* (AUA, Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne) z roku 2013 [4];
- ⊗ Wytyczne *Canadian Urologic Oncology Group* (CUOG, kanadyjskie grupa urologiczna prowadząca badania nad nowotworami) i *Canadian Urological Association* (CUA, Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne) z roku 2013 [57];
- ⊗ Wytyczne *European Association of Urology* (EAU, Europejskie Towarzystwo Urologiczne) z roku 2013 [25];
- ⊗ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2013 [27];
- ⊗ Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2012 [6].

W przypadku niepowodzenia pierwotnej terapii obniżającej poziom androgenów wytyczne NCCN 2014 i EAU 2013 wskazują, że możliwe jest zastosowanie m.in. takich wtórnych strategii terapeutycznych jak: wycofanie leku antyandrogennego, podanie leku

antyandrogennego (np. bikalutamidu, nilutamidu, flutamidu)⁷, podanie leków hamujących syntezę androgenów (np. ketokonazol, octan abirateronu) lub zastosowanie estrogenów (np. dietylostilbestrolu), niemniej w odniesieniu do żadnej z nich nie wykazano wpływu na wydłużanie czasu przeżycia przed zastosowaniem chemioterapii. Konieczne jest stałe monitorowanie stężenia PSA oraz utrzymywania kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy.

CRPC z przerzutami

W przypadku terapii obniżającej poziom androgenów przy wystąpieniu przerzutów odległych rekomenduje się stosowanie schematów m.in. chemioterapii opartej na docetakselu lub udział chorego w badaniu klinicznym (NCCN 2014). Natomiast u chorych bez przerzutów i z przerzutami należy utrzymać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy (NCCN 2014). W przypadku przerzutów do kości należy rozpocząć podawanie denosumabu w dawce 120 mg s.c., lub kwasu zoledronowego w dawce 4 mg i.v.⁸ (AUA 2013, CUOG-CUA 2013, CCO 2012), mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem/hydrokortyzonem (EAU 2013). Jeśli nie ma przeciwwskazań, docetaksel jest lekiem preferowanym z uwagi na jego skuteczność w zakresie uśmierzania bólu (EAU 2013). Przerzuty do kości w raku gruczołu krokowego są wrażliwe na napromienianie, u większości chorych występuje częściowe lub kompletne złagodzenie bólu po radioterapii miejscowej skierowanej w zmienione chorobowo miejsce (CUOG-CUA 2013, ESMO 2013), terapię radioizotopową należy rozważyć w przypadku wystąpienia wielu przerzutów do kości (CCO 2012).

Objawy CRPC

U chorych z objawowym CRPC rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi w I linii leczenia są: docetaksel, rad-223 oraz paliatywna radioterapia lub radionuklid (w przypadku przerzutów do kości), mitoksantron, octan abirateronu lub enzalutamid (chorzy nie kwalifikujący się do chemioterapii opartej na docetakselu) (NCCN 2014).

⁷ wycofanie leku antyandrogennego – chory dostawał w ramach terapii pierwotnej lek antyandrogenny, który okazał się być nieskuteczny, więc w ramach terapii wtórnej podjęta zostaje decyzja o zaprzestaniu jego stosowania

⁸ ang. *intravenous*, dożylny

W II linii w przypadku niepowodzenia terapii docetakselem zaleca się podanie m.in.: enzalutamidu, octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, kabazytakselu lub radu 223 (NCCN 2014, AUA 2013). W przypadku, gdy chory stosował octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem przed schematem chemioterapii z docetakselem zaleca się podanie kabazytakselu lub enzalutamidu. W przypadku braku dostępności octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamidu lub kabazytakselu zaleca się stosowanie ketokonazolu w skojarzeniu ze steroidami (AUA 2013).

Bezobjawowy CRPC

U chorych bezobjawowych rekomenduje się stosowanie: docetakselu (75 mg/m² i.v. co 3 tyg.) w skojarzeniu z prednizonem (5 mg p.o.⁹ 2 x na dobę) (NCCN 2014, AHS 2013, CUOG-CUA 2013, EAU 2013), sipuleucelu-T, wtórnej terapii hormonalnej (w tym m.in. octan abirateronu, enzalutamid, leki antyandrogenne) (NCCN 2014, CUOG-CUA 2013). Stosowanie enzalutamidu i octanu abirateronu zalecane jest u chorych, u których terapia docetakselem nie jest odpowiednia. Wtórna terapia enzalutamidem i octanem abirateronu wraz z prednizonem u chorych z CRPC wydłuża czas przeżycia (NCCN 2014, AHS 2013).

Należy zaznaczyć, iż korzyści z leczenia objawowego i bezobjawowego przerzutowego CRPC mają przede wszystkim charakter paliatywny i związany z jakością życia. W obu przypadkach (objawowy i bezobjawowy CRPC) w III linii leczenia zaleca się podanie octanu abirateronu, kabazytakselu lub ponowne zastosowanie docetakselu (AHS 2013).

Podsumowując, standardem leczenia chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację w pierwszej linii jest docetaksel. W przypadku chorych niekwalifikujących się do podjęcia terapii z zastosowaniem docetakselu opcjami terapeutycznymi są m.in. enzalutamid, mitoksantron i octan abirateronu. Octan abirateronu, enzalutamid, rad 223 i kabazytaksel są ważnymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu chorych na CRPC, u których po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby.

⁹ łac. *per os*, podanie doustne

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem objawowego lub bezobjawowego raka opornego na kastrację

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
NCCN 2014	SYSTEMOWA TERAPIA CHORYCH NA ZAAWANSOWANEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO	2A
	<p>U chorych, u których po terapii obniżającej poziom androgenów (orchidektomii, terapii agonistą LHRH¹⁰ w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem antyandrogennym stosowanym przez co najmniej 7 dni – w celu uniemożliwienia nawrotu poziomu testosteronu obserwowanego w czasie choroby, terapii agonistą LHRH w skojarzeniu z lekiem antyandrogennym lub antagonistą LHRH w monoterapii lub obserwacji chorego) w wyniku badań stwierdzono obecność przerzutów odległych oraz biopsja wykazała, że jest to rak niedrobnokomórkowy należy zastosować schemat leczenia CRPC.</p> <p>W przypadku wykazania po terapii obniżającej poziom androgenów obecności przerzutów odległych i dodatkowo na podstawie biopsji zostanie wykazane, że jest to rak drobnokomórkowy rekomenduje się stosowanie schematów chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cisplatyna+etopozyd; ⊗ karboplatyna+etopozyd; ⊗ schemat oparty na docetakselu; ⊗ udział chorego w badaniu klinicznym. 	
	RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO OPORNY NA KASTRACJĘ	2A
	<p>U chorych, u których nie wykryto przerzutów należy utrzymywać kastracyjny stężenie testosteronu w surowicy. Możliwe opcje postępowania obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ udział chorego w badaniu klinicznym (opcja preferowana); ⊗ obserwację (szczególnie w przypadku gdy PSADT¹¹ ≥10 m-cy); ⊗ wtórną terapię hormonalną (szczególnie w przypadku, gdy PSADT <10 m-cy): <ul style="list-style-type: none"> • lek antyandrogenny; 	

¹⁰ ang. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormone uwalniający hormon luteinizujący

¹¹ ang. *PSA doubling time* – tempo wzrostu stężenia PSA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> • wycofanie leku antyandrogennego; • ketokonazol; • kortykosteroidy; • terapię estrogenami. <p>Należy powtórzyć opcje postępowania w przypadku: braku wystąpienia przerzutów, nawrotu poprzedniego stężenia PSA.</p>	
	<p>Jeżeli w badaniach wykazano obecność przerzutów należy utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy oraz jeśli przerzuty zostały zlokalizowane w kościach to należy rozpocząć podawanie denosumabu lub kwasu zoledronowego w celu zapobieżenia wystąpieniu związanych z chorobą powikłań szkieletowych.</p>	<p>2A (kategoria 1 dla denosumabu i kwasu zoledronowego)</p>
	<p>U chorych objawowych rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • docetaksel; • rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (nie zatwierdzono stosowania radu-223 w terapii łączonej wraz z docetakselem lub inną terapią hormonalną); • mitoksantron u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematami opartymi na docetakselu; • octan abirateronu u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematami opartymi na docetakselu; • paliatywna radioterapia lub radionuklid w przypadku objawowych przerzutów do kości; • enzalutamid, u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematami opartymi na docetakselu; • udział chorego w badaniu klinicznym; • BSC (ang. <i>best supportive care</i>, najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna). <p>W kolejnej linii, u chorych objawowych można rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych po niepowodzeniu terapii docetakselem: <ul style="list-style-type: none"> • octanu abirateronu lub enzalutamidu; • kabazytakselu; • radu-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości; • ratującej chemioterapii; • powtórnej terapii docetakselem; 	<p>2A (kategoria 1 dla octanu abirateronu lub enzalutamidu, kabazytakselu, radu-223, docetakselu i sipuleucel-T)</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ mitoksantronu; ⊕ innych wtórnych terapii hormonalnych: <ul style="list-style-type: none"> • leków antyandrogennych; • wycofania leku antyandrogennego; • ketokonazolu; • kortykosteroidów; • terapii estrogenami. ⊕ Sipuleucel-T; ⊕ udział chorego w badaniu klinicznym; ⊕ BSC. 	
	<p>U chorych bezobjawowych rekomenduje się stosowanie takich opcji jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ Sipuleucel-T (Sipuleucel-T jest lekiem właściwym do stosowania u chorych bezobjawowych lub z minimalnymi objawami choroby, u których ECOG¹² wynosi 0-1. Lek ten nie jest wskazany do stosowania u chorych z przerzutami do wątroby i oczekiwaną długością życia poniżej 6 miesięcy); ⊕ wtórna terapia hormonalna: <ul style="list-style-type: none"> • lek antyandrogenny; • wycofanie leku antyandrogennego; • octan abirateronu; • kortykosteroidy; • enzalutamid; • ketokonazol; • terapię estrogenami. ⊕ docetaksel (większość chorych bezobjawowych nie poddawano jednak leczeniu chemioterapią; wykazano wydłużenie czasu 	<p style="text-align: center;">2A (kategoria 1 dla Sipuleucelu-T i octanu abirateronu)</p>

¹² ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich oraz skala sprawności ECOG, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia osób z chorobą nowotworową

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<p>przeżycia u chorych objawowych lub bezobjawowych przyjmujących docetaksel; należy rozważyć stosowanie docetakselu u chorych z szybką progresją choroby oraz w przypadku wykazania przerzutów do wątroby bez względu na obecność objawów);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ udział chorego w badaniu klinicznym. <p>Cele wtórnej terapii hormonalnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w badaniach RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne) octan abirateronu w skojarzeniu z niską dawką prednizonu w porównaniu do monoterapii prednizonem wydłuża czas przeżycia bez objawów postępu choroby z przerzutowym CRPC (w początkowym okresie chemioterapii, do czasu wystąpienia lub wzrostu nasilenia bólu oraz do czasu pogorszenia ogólnego stanu chorego), następuje również wydłużenie czasu przeżycia chorych; ⊗ w badaniach niekontrolowanych chorzy nie tolerujący docetakselu przyjmujący enzalutamid wykazali zmniejszenie stężenia PSA; ⊗ 2 badania randomizowane dotyczące stosowania octanu abirateronu i enzalutamidu jako terapii wtórnej po zastosowaniu docetakselu zostały przeprowadzone na populacji mężczyzn z brakiem lub z śladowym wystąpieniem objawów mCRPC; metoda porównania powyższego leczenia do docetakselu w terapii paliatywnej nie jest do końca wyjaśniona; enzalutamid wciąż wymaga zatwierdzenia, jednak oba leki są odpowiednie w leczeniu chorych, dla których terapia docetakselem nie jest odpowiednia; ⊗ wtórna terapia enzalutamidem i octanem abirateronu wraz z prednizonem u chorych z CRPC wydłuża czas przeżycia w badaniach RCT, może być ona również rozważana do stosowania u chorych z przerzutowym CRPC, którzy nie kwalifikują się do leczenia chemioterapią. 	<p>2A (kategoria 1 dla octanu abirateronu wraz z prednizonem i enzalutamidu)</p>
<p>AHS 2013</p>	<p>Zalecenia postępowania w chorobie zaawansowanej (stadium M+, nowotwór oporny na kastrację, objawowy lub bezobjawowy przerzutowy)</p> <p>Korzyści z leczenia mają charakter przede wszystkim paliatywny i związany z jakością życia, niektóre terapie systemowe wydłużają jednak czas przeżycia w niewielkim stopniu.</p> <p>Terapia systemowa</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ I linia leczenia: docetaksel 75 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg/2 razy na dobę; ⊗ II linia leczenia (progresja po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu): <ul style="list-style-type: none"> • octan abirateronu 1 g/dobę p.o. w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg/2 razy na dobę; • kabazytaksel 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg/dobę p.o.; • enzalutamid; • obecnie brak dowodów na przewagę któregośkolwiek z wymienionych leków; ⊗ III linia leczenia: 	<p>b/d</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym powinien być rozważony jako pierwszy; • następnie opcją terapeutyczną jest octan abirateronu lub kabazytaksel (należy wybrać terapię która nie była zastosowana w poprzedniej linii leczenia); • ponowne zastosowanie docetakselu; ⊕ mitoksantron 12 mg/m² co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg/2 razy na dobę p.o. zapewnia podobną efektywność paliatywną w II jak i kolejnej linii; ⊕ leczenie bifosfonianami przy wystąpieniu przerzutów do kości; ⊕ chemioterapia nie jest wskazana u chorych z potwierdzonymi przerzutami (za pomocą obrazowania) z ujawnionym brakiem wrażliwości hormonalnej ustalonej na podstawie wzrostu stężenia PSA; <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ konieczne jest kontrolowanie odpowiedzi na leczenie, chorzy przyjmujący docetaksel powinni mieć skontrolowane stężenie PSA po 2-3 cyklach leczenia, należy spodziewać się wtedy objawów odpowiedzi na leczenie, terapia powinna być kontynuowana tak długo jak utrzymują się objawy odpowiedzi na leczenie oraz gdy zachorowalność jest kontrolowalna; ⊕ chorzy, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie docetakselem mogą wznowić leczenie docetakselem w przypadku późniejszej progresji choroby; ⊕ okres obserwacji – zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. 	
AUA 2013	<p>Przerzutowy CRPC bezobjawowy lub z minimalnymi objawami, bez wcześniejszej terapii docetakselem, z dobrym stanem sprawności</p> <p>Zaleca się podanie octanu abirateronu + prednizonu/docetakselu/sipulecelu-T</p>	Standard A (dla octanu abirateronu) B (dla docetakselu i sipulecelu-T)
	<p>Zaleca się terapię lekami antyandrogenowymi pierwszej generacji, ketokonazol + steroidy lub obserwację chorych niekwalifikujących się bądź odrzucających leczenie standardowe</p>	Opcja leczenia C
	<p>Przerzutowy CRPC objawowy, bez wcześniejszej terapii docetakselem, z dobrym stanem sprawności</p> <p>Zalecane jest zastosowanie docetakselu.</p>	Standard B
	<p>Zaleca się oferowanie choremu leczenie octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem</p>	Rekomendowany C
<p>Zaleca się oferowanie choremu leczenie ketokonazolem + steroidami, mitoksantronem lub radionuklidami w przypadku chorych nie kwalifikujących się bądź odrzucających leczenie standardowe</p>	Opcja leczenia C (dla ketokonazolu i leczenia	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
		radionuklidami) B (dla mitoksantronu)
	Przerzutowy CRPC objawowy, bez wcześniejszej terapii docetakselem, ze złym stanem sprawności Zaleca się oferowanie choremu leczenie octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem	Opcja leczenia C
	Zaleca się oferowanie choremu leczenie ketokonazolem + steroidami lub terapię radionuklidami w przypadku chorych nie kwalifikujących się bądź odrzucających terapię standardowe	Opcja leczenia C
	Zaleca się oferowanie choremu leczenia docetakselem lub mitoksantronem w szczególności, gdy stan sprawności jest bezpośrednio związany z nowotworem	Opinia eksperta
	Przerzutowy CRPC objawowy, po wcześniejszej terapii docetakselem, z dobrym stanem sprawności Zaleca się oferowanie choremu leczenie octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, leczenie kabazytakselem lub enzalutamidem. W przypadku przyjęcia przez chorego octanu abirateronu + prednisonu przed schematem chemioterapii z docetakselem, zaleca się podanie kabazytakselu lub enzalutamidu.	Standard A (dla octanu abirateronu i enzalutamidu) B (dla kabazytakselu)
	Zaleca się oferowanie choremu leczenie ketokonazolem + steroidami jeśli octan abirateronu + prednison, kabazytaksel lub enzalutamid są niedostępne.	Opcja leczenia C
	Zaleca się ponowne leczenie docetakselem choremu, który przerwał leczenie schematu chemioterapii opartej na docetekselu w korzystnym momencie (z powodu odwracalnych skutków ubocznych)	Opcja leczenia C
	Przerzutowy CRPC objawowy, po wcześniejszej terapii docetakselem, ze złym stanem sprawności Zalecana jest opieka paliatywna. Alternatywą dla wybranych chorych jest przyjmowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamidu, ketokonazolu + steroidów lub terapii radionuklidowej.	Opinia eksperta
	Zmiany w kościach i złamania Zaleca się oferowanie leczenia zapobiegawczego (np. dodatek wapnia i witaminy D) przeciw złamaniom oraz zdarzeniom niepożądanym związanym z układem kostnym.	Rekomendowany C
	Zaleca się oferowanie choremu z mCRPC z przerzutami do kości leczenie denosumabem lub kwasem zoledronowym, w celu	Opcja leczenia C

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	zapobiegania zdarzeniom niepożądanym związanym z układem kostnym	
CUOG-CUA 2013	Rekomendacje dotyczące terapii hormonalnej II linii U chorych bezobjawowych z CRPC lub chorych objawowych (w stopniu minimalnym) można zastosować hormonalne leczenie II linii	3,C
	U chorych z całkowitą blokadą androgenową (ang. <i>total androgen blockade</i>) zaleca się przerwanie leczenia antyandrogenem w celu wykonania testu odpowiedzi na wycofanie androgeny (ang. <i>antiandrogen withdrawal response</i>). Zastosowanie lub zmiana antyandrogeny lub podanie kortykosteroidów w mono- lub politerapii z ketokonazolem prowadzi do krótkotrwałej redukcji PSA u około 30% chorych	3,C
	Ponieważ receptor androgenowy pozostaje aktywny u większości chorych z CRPC zaleca się stosowanie terapii hormonalnej w II linii leczenia	3,C
	U chorych, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po zakończeniu podawania docetakselu zaleca się stosowanie octanu abirateronu (1 g/dobę) w skojarzeniu z prednizonem (5 mg/ 2 x na dobę).	1,A
	Systemowe leczenie kortykosteroidami Leczenie kortykosteroidami, np. prednizonem w niskiej dawce lub deksametazonem może być oferowane w celu uregulowania stężenia PSA oraz/lub wyniku paliatywnej terapii w przypadku do 30% chorych objawowych i nie objawowych. Steroidy wykazują anty-nowotworowe właściwości w leczeniu raka gruczołu krokowego.	3,C
	Systemowa chemioterapia I linii W oparciu o badania RCT chorych na mCRPC oraz kliniczne lub biochemiczne potwierdzoną progresją, zaleca się leczenie docetakselem 75 mg/m ² i.v. co 3 tyg. wraz z prednizonem 5 mg p.o. 2 razy na dobę w celu przedłużenia całkowitego czasu przeżycia, polepszenia kontroli choroby, efektywności terapii paliatywnej i polepszenia jakości życia.	1,A
	U chorych, którzy otrzymali do 10 cykli terapii, u których nie nastąpiła progresja, ani nie odnotowano toksyczności, z którą wiązałyby się konieczność zakończenia leczenia, czas trwania terapii powinien być wyznaczony na podstawie stosunku korzyści do ryzyka wystąpienia toksyczności. Docetaksel lub mitoksantron (obydwa w skojarzeniu z prednizonem) są terapiami z wyboru, które nie przedłużają czasu przeżycia jednak pozwalają na kontrolowanie choroby, są skuteczną terapią paliatywną i poprawiają jakość życia.	2,B
	Czas leczenia docetakselem u chorych bezobjawowych z przerzutami powinien być uzgodniony z chorym opierając się na stanie klinicznym i preferencjach chorego.	3,C

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię obniżającą poziom androgenów (leczenie I linii) lub kliniczny i radiologiczny postęp choroby nie wpływał na istotny wzrost PSA, mogą mieć zróżnicowanie neuroendokrynne nowotworu. Biopsja miejsc zmienionych chorobowo powinna być wzięta pod uwagę w celu identyfikacji nowotworu u chorych, których należy leczyć za pomocą schematu chemioterapii z cisplatyną/etopozydem lub karboplatyną/etopozydem.	3,C
	Systemowa chemioterapia II linii Leczenie za pomocą schematu chemioterapii opartym na mitoksantronie należy rozważyć w II linii leczenia, jego działanie jest jednak ograniczone oraz powoduje wzrost toksyczności.	4,D
	U chorych, u których nie wykazano wystarczających dowodów odnośnie oporności na docetaksel, ponowne leczenie docetakselem może być wzięte pod uwagę.	3,C
	Kabazytaksel może być wzięty pod uwagę w leczeniu mCRPC u chorych, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po terapii docetakselem.	1,A
	Radiacja paliatywna Przerzuty do kości w raku gruczołu krokowego zawsze są wrażliwe na promieniowanie, u większości chorych występuje częściowe lub kompletne złagodzenie bólu po radioterapii miejscowej skierowanej w zmienione chorobowo miejsce. W badaniach klinicznych wykazano, że pojedyncza frakcja promieniowania jest równie efektywna jak 5 frakcji w łagodzeniu objawów. Nie mniej jednak, więcej chorych wymaga ponownego leczenia po zastosowaniu pojedynczej frakcji promieniowania.	2,B
	U chorych z CRPC oraz z przerzutami do kości zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (4 mg i.v.) lub denosumabu (120 mg s.c.) co 4 tyg. w celu zapobieżenia zdarzeniom kostnym związanym z rakiem gruczołu krokowego (m.in. patologiczne złamania, kompresja rdzenia kręgowego, operacja lub radioterapia kości).	1,A
	Przestrzeganie higieny jamy ustnej, badania stomatologiczne w grupie wysokiego ryzyka, unikanie chirurgii stomatologicznej w czasie leczenia są zalecane w celu redukcji ryzyka wystąpienia nekrozy kości szczęki.	3,C
EAU 2013	Terapia po niepowodzeniu leczenia docetakselem: Zaleca się stosowanie kabazytakselu u chorych na CRPC, u których po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby.	1b, A
	Octan abirateronu i enzalutamid są ważnymi opcjami terapeutycznymi w leczeniu chorych na CRPC, u których po leczeniu	1b, A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	docetakselem nastąpiła progresja choroby.	
	Brak ostatecznej strategii dotyczącej wyboru kolejności leczenia (lek/rodzina leków).	4
WYTYCZNE DOTYCZĄCE TERAPII HORMONALNEJ		
	Nie można jednoznacznie wskazać najbardziej skutecznego leku do stosowania w drugiej linii leczenia za pomocą chemioterapii i hormonoterapii z powodu niewystarczającej ilości dowodów.	C
	Ratujące leczenie hormonalne drugiej linii przy wykorzystaniu octanu abirateronu powinno być rozważone.	A
	Rekomenduje się zakończenie terapii antyandrogenowej w chwili stwierdzenia progresji choroby na podstawie oznaczenia stężenia PSA.	B
REKOMENDACJE DOTYCZĄCE LECZENIA CYTOSTATYCZNEGO PRZED I PO ZASTOSOWANIU DOCETAKSELU (DOC) W LECZENIU RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO OPORNEGO NA KASTRACJĘ		
	W przypadku raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów, terapia cytostatykami powinna być stosowana tylko w ramach udziału chorych w badaniach klinicznych.	B
	U chorych, u których wykryto tylko podwyższone stężenie PSA, dwa kolejne wzrosty stężenia PSA w surowicy powyżej wcześniejszego poziomu powinny zostać udokumentowane.	B
	Nie powinno się rozpoczynać leczenia cytotoksycznego dopóki poziom testosteronu w surowicy nie ustabilizuje się na poziomie poniżej 50 ng/dl.	B
	Nie powinno się rozpoczynać leczenia cytotoksycznego dopóki stężenie PSA w surowicy nie będzie wyższe niż 2 ng/ml. Jest to niezbędne do prawidłowej oceny skuteczności terapii.	B
	Przed rozpoczęciem leczenia, potencjalne korzyści i ryzyko związane z prawdopodobnymi działaniami niepożądanymi powinny być przedyskutowane z chorym.	C
	U chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, którzy są kandydatami do terapii z zastosowaniem leków cytotoksycznych, lekiem z wyboru jest docetaksel w dawce 75 mg/m ² , podawany co 3 tygodnie. Wykazano istotny wpływ	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	docetakselu na czas przeżycia chorych.	
	U chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z objawami przerzutów do kości opcjami terapeutycznymi są docetaksel i mitoksantron z prednizonem lub hydrokortyzonem. Jeśli nie ma przeciwwskazań, docetaksel jest lekiem preferowanym z uwagi na jego skuteczność w zakresie uśmierzenia bólu.	A
	U chorych, u których nastąpiła wznowa po leczeniu docetakselem, lekiem z wyboru w leczeniu II linii jest kabazytaksel, octan abirateronu i enzalutamid.	A
	Docetaksel w II linii leczenia może być oferowany chorym, którzy odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie docetakselem.	B
	W przypadku braku skuteczności docetakselu, terapia powinna być dostosowana do chorego. W przypadku braku kwalifikacji chorego do podania docetakselu, octan abirateronu lub enzalutamid są terapiami zastępczymi.	A
	U chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z objawami przerzutów do kości niezakwalifikowanych lub z progresją choroby po zastosowaniu docetakselu z rad-223 wykazano wystąpienie korzyści odnośnie czasu przeżycia.	A
WYTYCZNE DOTYCZĄCE NIE SPECYFICZNEGO LECZENIA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO OPORNEGO NA KASTRACJĘ		
	Chorzy z objawami, u których stwierdzono odległe przerzuty do kości powinni zostać nakierowani na leczenie poprawiające jakość życia oraz (w głównej mierze) na redukcję bólu.	A
	Głównym celem terapii jest zastosowanie leczenia o najwyższej skuteczności i dobrym profilu bezpieczeństwa.	A
	Leki chroniące kości mogą być zaoferowane chorym z przerzutami do kości (denosumab wykazał wyższość nad kwasem zoledronowym) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Niemniej należy wziąć pod uwagę korzyści z leczenia oraz toksyczność tych leków, szczególnie w odniesieniu do martwicy kości żuchwy.	A
	Suplementy: wapń i witamina D powinny być stosowane systematycznie w terapii opartej na denosumabie lub bifosfonianach.	A
	W leczeniu bolesnych przerzutów do kości, rekomendowane jest zastosowanie wczesnej terapii paliatywnej, takiej jak radionuklidy, napromienianie wiązką zewnętrzną oraz leki przeciwbólowe.	B
	U chorych z objawami ze strony układu nerwowego, chirurgia kręgosłupa lub odbarczająca radioterapia mogą być wskazane jako	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	interwencje ratujące.	
ESMO 2013	Chorzy na CRPC powinni kontynuować terapię obniżającą poziom androgenów, a w przyszłości należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej; chemioterapia może być preferowaną opcją u chorych z niezadowolającą odpowiedzią na terapię hormonalną lub u których wystąpiły objawy o ciężkim nasileniu. W przypadku progresji choroby po zastosowaniu docetakselu należy rozważyć leczenie octanem abirateronu lub enzalutamidem (jeśli nie były wcześniej stosowane).	II, A
	U chorych na objawowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację należy rozważyć zastosowanie docetakselu w systemie 3 tygodniowym.	I, A
	Kabazytaksel jest skuteczniejszy niż mitoksantron u chorych leczonych wcześniej docetakselem.	I, B
	Teleradioterapia powinna być oferowana chorym z umiarkowaną liczbą bolesnych przerzutów do kości.	I, A
	Terapia ukierunkowana na przerzuty do kości za pomocą jednego z radionuklidów emitujących cząsteczki beta powinna być rozważona u chorych z bolesnymi przerzutami do kości.	II, B
	U chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami do kości, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia powikłań kostnych można stosować denosumab lub kwas zoledronowy. Prowadzone na szeroką skalę badanie kliniczne wykazało, że denosumab znacznie wydłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych niż kwas zoledronowy. Żaden z leków nie wpłynął natomiast na przeżycie całkowite.	I, B
CCO 2012	Zalecenia dotyczące raka gruczołu krokowego opornego na kastrację M0 (bezobjawowy) <ul style="list-style-type: none"> ⊕ kontynuacja terapii obniżającej poziom androgenów (z zastosowaniem lub bez leków antyandrogennych). M1 (bezobjawowy z przerzutami do kości lub objawowy) lub progresja po leczeniu opisanym powyżej <ul style="list-style-type: none"> ⊕ konsultacja radiologiczna, urologiczna, onkologiczna, rozważenie opieki paliatywnej; ⊕ radioterapia paliatywna; 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia radioizotopowa (należy rozważyć w przypadku wielu przerzutów do kości); ⊗ terapia systemowa (w I linii należy rozważyć chemioterapię opartą na docetakselu); ⊗ terapia ukierunkowana na przerzuty do kości (kwas zoledronowy lub denosumab); ⊗ kontrola objawów (w tym objawów urologicznych); <p>Progresja choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ radioterapia paliatywna; ⊗ dodatkowa chemioterapia paliatywna i/lub inne leki systemowe (np. octan abirateronu lub kabazytaksel); ⊗ kontrola objawów; ⊗ opieka paliatywna. 	

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne AUA 2013:

standard leczenia, zalecenia odnośnie podjęcia (korzyści przewyższają ryzyko stosowania) lub nie podjęcia (ryzyko przeważa nad korzyściami stosowania) terapii, poziom rekomendacji A lub B

terapia rekomendowana, zalecenia odnośnie podjęcia (korzyści przewyższają ryzyko stosowania) lub nie podjęcia (ryzyko przeważa nad korzyściami stosowania) terapii, poziom rekomendacji C

opcja terapeutyczna, stosowanie zależne od decyzji lekarza i chorego, bazujące na równowadze między korzyściami a ryzykiem, poziom rekomendacji A, B lub C

praktyka kliniczna – zasady postępowania odnośnie opieki klinicznej, zalecane przez urologów lub innych lekarzy, które mogą nie być poparte literaturą naukową

opinia eksperta – zasady postępowania oparte na decyzji komisji (jej doświadczeniu, podjętych szkoleniach klinicznych, wiedzy, decyzjach podejmowanych w badaniach odnośnie których nie istnieją wystarczające dowody naukowe)

Wytyczne CUOG-CUA 2013:

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta zazwyczaj na dowodach o wysokiej sile (ang. *level 1*), często oznacza to, że rekomendacja jest znacząca klinicznie i znajduje odzwierciedlenie w praktyce; zdarza się jednak, że dowody o wysokiej sile nie są adekwatne do rekomendacji wysokiego poziomu (A), np. jeśli terapia jest kosztowna, niebezpieczna lub nieetyczna. Rekomendacja na poziomie A może zostać wydana także na podstawie dowodów o niższej sile (ang. *level 2*), rekomendacje na poziomie A oparte na innej niż wysokiej sile dowodach wymagają większej ilości dowodów

Poziom B – rekomendacja oparta zazwyczaj na spójnych dowodach o sile 2 i/lub 3 lub na podstawie kluczowych danych z randomizowanych badań klinicznych

Poziom C – rekomendacja oparta zazwyczaj na dowodach naukowych o sile 4 (ang. *level 4*) lub na podstawie kluczowych danych pochodzących z badań klinicznych, którym przypisuje się siłę dowodu 2 lub 3 lub na podstawie opinii ekspertów z wykorzystaniem techniki delfickiej (do podejmowania decyzji wykorzystuje się wiedzę, doświadczenie i opinie ekspertów z danej dziedziny, osąd wydawany jest na podstawie serii ankiet)

Poziom D – brak możliwości wydania rekomendacji – w przypadku, gdy dowody naukowe są niewystarczające lub niespójne oraz gdy opinię ekspertów uzyskano z pominięciem oficjalnego analitycznego procesu, jakim jest np. technika delficka

Siła dowodu:

1 (w tym oxfordzkie 1a i 1b) – dowody zazwyczaj pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych lub z dobrej jakości badań RCT lub z badań typu „wszystko albo nic”, w których żadna z dostępnych opcji terapeutycznych nie jest właściwym rozwiązaniem

2 (w tym oxfordzkie: 2a, 2b i 2c) – dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych niższej jakości (np. <80% okresu obserwacji) lub z metaanaliz opartych na homogenicznych badaniach kohortowych prospektywnych dobrej jakości (dowody mogą pochodzić także z badań jednoramiennych – wyniki z końca badania zestawione są z wartościami początkowymi; dowody mogą pochodzić także z badań kohortowych przeprowadzonych w grupach równoległych)

3 (w tym oxfordzkie: 3a, 3b i 4) – dowody pochodzące z dobrej jakości retrospektywnych badań przypadków (ang. *case-control studies*), w których grupę kontrolną stanowią dopasowane pod względem np. wieku lub płci osoby nie pochodzące z badanej populacji. Dowody mogą pochodzić także z dobrej jakości serii przypadków bez grupy kontrolnej.

4 (w tym oxfordzkie 4) – dowody oparte na opinii eksperckiej, która nie bazuje na dowodach naukowych, a na własnym doświadczeniu ekspertów; może być wykorzystana technika delficka, po przedstawieniu ekspertom serii pytań, odpowiedzi zestawiane są jako seria opcji, jeśli 75% ekspertów wskazuje daną opcję oznacza to, że może ona zostać zarekomendowana

Wytyczne EAU 2013:

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na wynikach badań klinicznych dobrej jakości, odwołująca się do konkretnych zaleceń, oparta na wynikach z co najmniej 1 badania randomizowanego;

Poziom B – rekomendacja oparta na wynikach prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych, brak badań randomizowanych;

Poziom C – rekomendacja wydana pomimo braku badań klinicznych dobrej jakości bezpośrednio dotyczących treści rekomendacji;

Siła dowodu:

1a – na podstawie metaanalizy badań randomizowanych;

1b – na podstawie co najmniej 1 badania randomizowanego;

Wytyczne ESMO 2013:

Siła dowodu:

1 – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, metodologicznie poprawnego przeprowadzonego badania randomizowanego (o potencjalnie niskim błędzie systematycznym – ang. *bias*) lub metaanaliza dobrze zaprojektowanych homogenicznych randomizowanych badań

2 – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem wystąpienia obciążenia wyników błędem systematycznym (ang. *bias*) – badania niższej jakości lub metaanaliza tych badań lub badań ze stwierdzoną heterogenicznością

3 – dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych

4 – dowody pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub badań przypadków

5 – dowody pochodzące z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów

Poziomy rekomendacji:

Poziom A – rekomendacja oparta na silnych dowodach naukowych, udowodniona skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, terapia silnie rekomendowana

Poziom B – rekomendacja oparta na dowodach o dużej lub umiarkowanej sile, udowodniona skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, terapia zazwyczaj rekomendowana

Poziom C – rekomendacja oparta na niewystarczających dowodach, skuteczność lub korzyści kliniczne nie przewyższają ryzyka lub niekorzystnych stron (nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, koszt i inne), terapia opcjonalna

Poziom D – rekomendacja oparta na umiarkowanych dowodach świadczących przeciw skuteczności terapii lub świadczących o niepożądanych efektach, terapia ogólnie nierekomendowana

Poziom E – rekomendacja oparta na silnych dowodach świadczących przeciw skuteczności terapii lub świadczących o niepożądanych efektach, terapia nierekomendowana

Wytyczne NCCN 2014:

Poziomy rekomendacji:

Poziom 1 - rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;

Poziom 2A - rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji;

Poziom 2B - rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, decyzja na drodze konsensusu NCCN do zasadności rekomendacji;

Źródło: opracowanie własne na podstawie międzynarodowych wytycznych

3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RGK

Odnaleziono liczne rekomendacje dotyczące leczenia i finansowania technologii stosowanych w terapii chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. W związku z dużą liczbą odnalezionych dokumentów, poniżej przedstawiono jedynie te opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku.

ENZALUTAMID

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące rekomendacji odnośnie finansowania enzalutamidu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:

- ⊗ Rekomendacja HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*, Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2013 r. [22];
- ⊗ Rekomendacja HC (ang. *Health Canada* – kanadyjski wydział rządowy odpowiedzialny za zdrowie publiczne) z 2013 r. [24];
- ⊗ Rekomendacja PCODR (ang. *Pan-Canadian Oncology Drug Review* – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków) z 2013 r. [43];
- ⊗ Rekomendacja SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2013 r. [59].

Wszystkie wymienione rekomendacje są pozytywne, przedstawiają enzalutamid jako alternatywę dla octanu abirateronu. Enzalutamid wykazuje dodatni bilans korzyści względem ryzyka, wydłuża czas przeżycia całkowitego i opóźnia progresję choroby, natomiast efektywność kosztowa enzalutamidu i octanu abirateronu jest porównywalna.

W trakcie wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania enzalutamidu odnaleziono ponadto na stronie internetowej NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) informację o przygotowywanym aktualnie dla tego leku dokumencie, który znajduje się w fazie konsultacji, a jego publikacja planowana jest na czerwiec 2014 r. Wstępnie enzalutamid został oceniony jako rekomendowana opcja terapeutyczna u chorych na mCRPC, w przypadku gdy nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po stosowaniu docetakselu oraz w przypadku, gdy chorzy nie byli wcześniej leczeni octanem abirateronu [39]. Odnaleziono

także informację, że wydana została decyzja dotycząca zakresu stosowania enzalutamidu w Niemczech, z dniem 20 lutego 2014 roku enzalutamid jest refundowany u chorych na mCRPC, u których nastąpiła progresja po lub w trakcie stosowania docetakselu [18].

OCTAN ABIRATERONU

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących octanu abirateronu:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2013 r. [23];
- ⊗ Rekomendacja PCODR z 2013 r. [44];
- ⊗ Rekomendacja SMC z 2013 r. [64];
- ⊗ Rekomendacja AWMSG (ang. *The All Wales Medicines Strategy Group* – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2012 r. [3];
- ⊗ Rekomendacja NCP (ang. *National Center for Pharmacoeconomics* – irlandzkie państwowe centrum farmako-ekonomiczne ds. oceny technologii medycznych) z 2012 r. [34];
- ⊗ Rekomendacja NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2012 r. [38];
- ⊗ Rekomendacja PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych) z 2012 r. [45].

Negatywne rekomendacje dla octanu abirateronu wydały w 2012 roku irlandzka NCP oraz w 2013 roku szkocka SMC. Lek ten nie uzyskał pozytywnej rekomendacji ze względu na brak efektywności kosztowej w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem. W 2013 roku przez PCODR została wydana rekomendacja pozytywna, pod warunkiem jednak, że poprawiona zostanie efektywność kosztowa. Pozytywne rekomendacje dla octanu abirateronu wydały w 2012 roku AWMSG, HAS, PBAC oraz NICE.

KABAZYTAKSEL

Odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące kabazytakselu:

- ⊗ Rekomendacja HAS z 2012 r. [21];
- ⊗ Rekomendacja NCP z 2012 r. [35];
- ⊗ Rekomendacja NICE z 2012 r. [37].

Wszystkie organizacje (HAS, NCP i NICE) nie rekomendują stosowania kabazytakselu u chorych na CRPC i podkreślają, że koszty ponoszone na leczenie chorych kabazytakselem

przewyższają korzyści wynikające z podjęcia nim terapii. Jeżeli jednak chorzy podjęli terapię kabazytakselem, powinni mieć możliwość jej kontynuacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie informacji zawartych w poszczególnych dokumentach.

Tabela 5.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia i finansowania terapii w raku gruczołu krokowego opornego na kastrację

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
ENZALUTAMID		
HAS 2013	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskazany w terapii chorych z przerzutowym CRPC u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja; ⊗ Xtandi® stanowi alternatywę dla octanu abirateronu w leczeniu chorych z przerzutowym CRPC u których nastąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu docetakselem; ⊗ Xtandi® i Zytiga® wykazują umiarkowane korzyści w leczeniu mCRPC; ⊗ zalecana dawka enzalutamidu to 4 x 40 mg p.o. na dobę, dopuszczony do obrotu lek zawiera 120 kapsułek w pudełku; ⊗ poziom refundacji: 100%
HC 2013	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ skuteczny w terapii chorych na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja; ⊗ ostrzeżenia i środki ostrożności: w badaniach klinicznych stwierdzono występowanie napadów drgawkowych (0,9% chorych), nie stwierdzono takich napadów w grupie przyjmującej BSC, wszystkie napady drgawkowe ustąpiły
PCODR 2013	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ rekomendowane jest finansowanie enzalutamidu u chorych ze stanem sprawności ECOG ≤2, u których nie stwierdzono czynników ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych; ⊗ w badaniach klinicznych stwierdzono większą skuteczność enzalutamidu względem BSC, a koszt leczenia Xtandi® jest minimalnie korzystniejszy w porównaniu do BSC; ⊗ enzalutamid jest alternatywą dla leczenia octanem abirateronu u chorych wcześniej leczonych docetakselem; ⊗ nie należy podawać enzalutamidu w politerapii z octanem abirateronu; ⊗ pomimo braku badań bezpośrednio porównujących enzalutamid z octanem abirateronu, można stwierdzić, że koszty efektywności enzalutamidu i octanu abirateronu są porównywalne

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2013	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskazany w terapii chorych z przerzutowym CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja; ⊗ w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III z podwójnym zaślepieniem wykazano wydłużenie czasu przeżycia po leczeniu enzalutamidem względem BSC
OCTAN ABIRATERONU ± PREDNIZON/PREDNIZOLON		
HAS 2013	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu bezobjawowego przerzutowego CRPC u dorosłych mężczyzn po niepowodzeniu terapii hormonalnej (obniżenie stężenia androgenów), u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana; ⊗ uznany za ważną terapię w leczeniu CRPC; ⊗ zaleca się stosowanie produktu Zytiga® w I linii leczenia objawowego (wynik dla największego nasilenia bólu w okresie ostatnich 24 godz. w 10-stopniowej skali VAS¹³) CRPC po niepowodzeniu terapii hormonalnej (obniżenie stężenia androgenów) u chorych, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana; ⊗ poziom refundacji: 100%
PCODR 2013	POZYTYWNA warunkowo	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ rekomendowane jest finansowanie octanu abirateronu ze środków publicznych pod warunkiem, że poprawiona zostanie efektywność kosztowa; ⊗ lek powinien być finansowany u chorych z bezobjawowym lub łagodnym mCRPC po niepowodzeniu terapii obniżającej poziom androgenów (LHRH lub orchidektomia), którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, ze stanem sprawności ECOG ≤ 1; ⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem jest efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu do prednizonu stosowanego samodzielnie, jednak koszt efektywności tej terapii nie może być porównywany z terapią samym prednizonem.
SMC 2013	NEGATYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem nie jest rekomendowany do stosowania w terapii przerzutowego bezobjawowego lub objawowego w niewielkim stopniu CRPC u dorosłych mężczyzn po niepowodzeniu terapii hormonalnej (obniżenie stężenia androgenów), u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana; ⊗ nie został jeszcze złożony wniosek o pozwolenie na dopuszczenie produktu w danym wskazaniu do obrotu, w rezultacie lek Zytiga® nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland (ang. <i>National Health Service</i>, brytyjska Narodowa Służba Zdrowia); ⊗ planowane złożenie zgłoszenia do SMC: 2014 r.

¹³ ang. *Visual Analogue Scale*, skala wizualno-analogowa

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
AWMSG 2012	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem rekomendowany jest w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po schemacie chemioterapii opartym na docetakselu; ⊗ rekomendacja ta ma zastosowanie tylko w sytuacji, w której lek ten zostanie dopuszczony do użytku w ramach <i>Wales Patient Scheme</i>; ⊗ AWSMG uważa, że octan abirateronu jest odpowiedni do zapisywania go tylko przez lekarza specjalistę w ramach NHS Wales zgodnie z powyższym wskazaniem
NCP 2012	NEGATYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ NCP stwierdził brak efektywności kosztowej octanu abirateronu w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po poprzedniej terapii docetakselem; ⊗ wykazano, że wskaźniki ICER (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów) przekraczały górną granicę normy (wynosiły odpowiednio 45 000€/QALY i 20 000€/QALY) dla porównania ABI względem BSC
NICE 2012	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, tylko jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • choroba postępuje po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu; • producent dostarczy octan abirateronu po cenie zgodnej ze zasadami dostępu chorego do leczenia (<i>patient access scheme</i>); ⊗ chorzy aktualnie leczeni octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, których choroba nie spełnia wymaganych kryteriów powinni kontynuować leczenie do czasu uzgodnienia z lekarzem terminu jej zakończenia
PBAC 2012	POZYTYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności ECOG równym 2 lub niższym; ⊗ PBAC rekomenduje, aby octan abirateronu został wpisany na listę leków, które mogą być przepisywane przez praktykujące pielęgniarki w ramach <i>Shared Care Model</i>; ⊗ PBAC rekomenduje wpisanie octanu abirateronu (tabletki, 250 mg) na listę leków do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem na podstawie analizy minimalizacji kosztów (z uwzględnieniem kabazytakselu); ⊗ PBAC zwrócił uwagę na ryzyko stosowania octanu abirateronu przed zastosowaniem docetakselu, ponadto stwierdzono, że chorzy na CRPC mogą być leczeni zarówno kabazytakselem, jak i octanem abirateronu zarówno w sekwencji, jak również w skojarzeniu

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
KABAZYTAKSEL± PREDNIZON/PREDNIZOLON		
HAS 2012	NEGATYWNA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wpływ kabazytakselu na śmiertelność i zachorowalność osób w analizowanej populacji jest niski; brak danych o wpływie kabazytakselu na jakość życia chorych, nie można jednak wykluczyć, że wpływ ten jest negatywny z powodu działań niepożądanych; ⊗ nie jest spodziewana korzyść ze stosowania kabazytakselu w analizowanym wskazaniu.
NCP 2012	NEGATYWANA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ komisja NCP stwierdziła na podstawie aktualnej ceny brak efektywności kosztowej kabazytakselu w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem; ⊗ wykazano, że wskaźniki ICER przekraczały górną granicę normy (wynosiły odpowiednio 45 000€/QALY i 20 000€/QALY)
NICE 2012	NEGATYWANA	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ NICE nie rekomenduje stosowania kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu przerzutowego CRPC stosowanego po uprzedniej chemioterapii opartej na docetakselu; ⊗ chorzy, którzy podjęli terapię powinni mieć zapewnioną możliwość jej kontynuacji do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jej zakończeniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji

3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia RGK

Charakterystyka wtórnego leczenia raka gruczołu krokowego w Polsce została przedstawiona na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii (PUO) z roku 2013 [5].

Paliatywna radioterapia

Paliatywną radioterapię stosuje się u chorych na raka gruczołu krokowego w celu zmniejszenia dolegliwości związanych ze zmianami przerzutowymi w kościach. Wykorzystuje się napromienianie wiązką zewnętrzną lub systemowe podanie radioizotopu (stront 89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną chemioterapią. Brachyterapię można wykorzystać w przypadku ognisk osteosklerotycznych (w monoterapii lub w skojarzeniu z napromienianiem wiązką zewnętrzną).

Paliatywna chemioterapia

Stosowana jest wyłącznie u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonoopornego. Przyjętą zasadą jest kontynuowanie w trakcie chemioterapii wcześniej rozpoczętej ablacyjnej hormonoterapii analogiem LHRH.

W Europie są dostępne 3 leki o udowodnionej skuteczności stosowane na tym etapie leczenia:

- ⊕ mitoksantron;
- ⊕ docetaksel;
- ⊕ kabazytaksel.

Cele paliatywnej chemioterapii obejmują: wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).

Mitoksantron w dawce 12 mg/m² i.v. co 3 tygodnie w połączeniu z prednizonem w dawce 2 x 5 mg p.o. na stałe był pierwszym lekiem, dla którego wykazano efekt paliatywny w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia, jednak nie stwierdzono wpływu na wydłużanie czasu przeżycia.

Docetaksel stosowany co 3 tygodnie w dawce 75 mg/m² i.v. w skojarzeniu z prednizonem w dawce 2 x 5 mg p.o. na stałe w porównaniu z mitoksantronem podawanym łącznie z prednizonem łagodzi dolegliwości bólowe u większej liczby chorych, częściej wpływa na poprawę jakości życia i wydłuża czas przeżycia całkowitego (mediana 19 vs 16 m-cy). Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia przerzutowego i opornego na kastrację RGK – o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6-8 cykli, co 3 tygodnie.

U chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksonidu, kabazytakselu, w dawce 25 mg/m² i.v. co 3 tygodnie, skojarzonego z prednizonem, co wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem (mediana 15 vs 12 m-cy). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m² docetakselu (tzn. < 3 cykli). Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych tym lekiem.

Nowe leki o działaniu hormonalnym

U chorych na opornego na kastrację RGK, leczonych wcześniej docetakselem zalecane są:

- ⊕ octan abirateronu;
- ⊕ enzalutamid.

Octan abirateronu – inhibitor CYP17 (enzymu biorącego udział w syntezie androgenów), który wydłuża czas przeżycia chorych o około 4-5 miesięcy, zmniejsza dolegliwości bólowe

i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych. Lek stosuje się doustnie w dawce 1 000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.

Enzalutamid wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz wpływa na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania niepożądanych zdarzeń kostnych. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.

Zapobieganie powikłaniom kostnym

Kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tyg. u chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami do kości i progresją ocenianą na podstawie stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym systemowo) opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych zdarzeń kostnych – różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow.

Denosumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana 21 vs 17 m-cy). U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13 vs 6%). Lek stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie.

3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii RGK

Na stronie internetowej AOTM odnaleziono 6 dokumentów: trzy stanowiska Rady Przejrzystości oraz trzy Rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące 2 leków tj. octanu abirateronu oraz kabazytakselu, poddanych ocenie w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:

OCTAN ABIRATERONU

- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel [61];

- ⊗ Rekomendacja nr 47/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 kwietnia 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel [54];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku octanu abirateronu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)¹⁴ [62]
- ⊗ Rekomendacja nr 51/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku octanu abirateronu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [53].

W dniu 29 kwietnia 2013 roku Prezes AOTM w rekomendacji wydanej na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej. Jednocześnie w rekomendacji wskazano, że Rada Przejrzystości uznała, iż docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.

W dniu 13 maja 2013 roku Rada Przejrzystości wydała stanowisko, w którym uznała za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga® w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn,

¹⁴ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Ponadto, Rada nie zaakceptowała przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka. Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga® w ramach wyżej wymienionego programu lekowego. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetaksel jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych, dlatego konieczne jest wprowadzenie algorytmu monitorowania stanu chorego.

KABAZYTAKSEL

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego RGK z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [63];
- ⊗ Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego RGK z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [52].

W stanowisku Rady Przejrzystości dotyczącym kabazytakselu wskazano, że lek ten jest skuteczny w populacji docelowej, jednak terapia z jego zastosowaniem jest nieefektywna kosztowo. Na tej podstawie Prezes Agencji wydał rekomendację o usunięciu kabazytakselu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W poniższej tabeli zestawiono informacje zawarte w odnalezionych dokumentach.

Tabela 6.
Podsumowanie rekomendacji polskich dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Nazwa dokumentu i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
OCTAN ABIRATERONU		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>POZYTYWNA WARUNKOWA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie efektywności kosztowej; ⊗ Leczenie chorych na opornego na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.
<p>Rekomendacja nr 47/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 kwietnia 2013 r.</p>	<p>POZYTYWNA WARUNKOWA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej; ⊗ Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją chorego w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych; ⊗ jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.

Nazwa dokumentu i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>POZYTYWNA WARUNKOWA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga® (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel® (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia progu efektywności kosztowej; ⊗ Leczenie chorych na opornego na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej jest program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie chorych - dorosłym mężczyznom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel® (II linia leczenia po docetakselu), z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego. Ze względu na koszt terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie progu efektywności kosztowej
<p>Rekomendacja nr 51/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>POZYTYWNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga® (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Jednocześnie wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce; ⊗ Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją chorego w tym celu; ⊗ mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Korzystnym rozwiązaniem jest finansowanie terapii w ramach programu lekowego dedykowanego zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego.

Nazwa dokumentu i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
KABAZYTAKSEL		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>NEGATYWNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”; ⊗ kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce progu opłacalności, należy uznać terapię kabazytaksелеm za kosztowo nieefektywną.
<p>Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r.</p>	<p>NEGATYWNA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Prezes Agencji rekomenduje usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel; ⊗ Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji polskich

3.9.5. Praktyka kliniczna leczenia RGK w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹⁵ w leczeniu raka gruczołu krokowego. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (Rozdział 11.1.). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione. Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w grudniu ubiegłego roku, ustalono, iż terapiami stosowanymi w leczeniu chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem są: octan abirateronu oraz BSC. Wszyscy eksperci wskazywali także jakie rodzaje terapii stosują w ramach BSC, były to m.in. terapia przeciwbólowa (około 90% chorych), prednizon (około 40% chorych) oraz kwas zoledronowy (około 20-30% chorych).

¹⁵ d



Dane z badania ankietowego były aktualne w grudniu 2013 roku i zgodnie informacjami w nich zawartymi u większości chorych stosowane było BSC. Od dnia 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*. W związku z powyższym aktualną praktykę kliniczną stanowi octan abirateronu. U chorych nie spełniających, kryterium kwalifikacji standardem pozostanie BSC. Szczegóły dotyczące tego programu lekowego znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Program lekowy leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <p>1.1. Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);</p> <p>1.2. W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 2,0 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 1.3);</p> <p>1.3. Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:</p> <p>1) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub</p> <p>2) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>1.4. W stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>1.5. W wieku powyżej 18. roku życia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również chorzy dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</p> <p>1.2. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kat. niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>1.3. Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</p> <p>1.4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>1.5. Oznaczenie stężenia PSA.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <p>2.1. Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;</p> <p>2.2. Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;</p> <p>2.3. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc;</p> <p>2.4. Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>2.5. Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- 3.1. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 3.2. Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh);
- 3.3. Aktywność aminotransferaz równa lub przekraczająca 2,5-krotną wartość górnego zakresu normy;
- 3.4. Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu;
- 3.5. Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego.

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 4.1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 4.2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - 1) progresja kliniczna:
 - a) progresja bólu określona jako:
 - ⊗ włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie lub
 - ⊗ wystąpienie SRE (skeletal related events - zdarzeń kostnych) lub
 - b) pogorszenie sprawności chorego (wg. klasyfikacji ECOG) do co najmniej stopnia 2,
 - 2) progresja oceniana na podstawie stężenia PSA określona jako trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,
 - 3) progresja oceniana na podstawie badania radiograficznego określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzonych w badaniu RTG.

Dla potwierdzenia progresji dwa z powyższych kryteriów muszą wystąpić łącznie.
- 4.3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego;
- 4.4. Rezygnacja świadczeniobiorcy.

Źródło: opracowanie własne a podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [41]

4. Interwencja – enzalutamid

Charakterystyka enzalutamidu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi[®]* [10].

Produkt leczniczy Xtandi[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 czerwca 2013 roku [16]. Podmiotem odpowiedzialnym jest Astellas Pharma Europe B.V. [10].

Produkt leczniczy Xtandi[®] dostępny jest w postaci kapsułek miękkich. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu [10].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) enzalutamid należy do grupy farmakoterapeutycznej: jeszcze nie przydzielono, kod: jeszcze nie przydzielono [10].

4.1. Działanie leku

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, blokuje on kilka etapów tego szlaku. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka gruczołu krokowego, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych [10].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Xtandi[®] jest wskazany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby [10].

4.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg każda) w jednorazowej dawce dobowej [10].

W przypadku pominięcia przyjęcia produktu Xtandi[®] o zwykłej porze, przepisaną dawkę należy przyjąć tak szybko jak to możliwe. W przypadku pominięcia dawki w danym dniu,

leczenie należy wznowić następnego dnia przyjmując zazwyczaj stosowaną dawkę dobową [10].

Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia co najmniej 3. lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia maksymalnie 2. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg) [10].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xtandi® stosuje się doustnie. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku [10].

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 [10].

Osoby starsze

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób starszych [10].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu Xtandi u mężczyzn z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) [10].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u mężczyzn z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek [10].

Dzieci i młodzież

Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem [10].

5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Na podstawie zagranicznych wytycznych i rekomendacji stwierdzono, że wybór metody leczenia raka gruczołu krokowego zależy od stopnia jego zaawansowania i oczekiwanej długości życia. Terapia raka gruczołu krokowego rozpoczyna się od leczenia pierwotnego, które z uwagi na zdefiniowaną populację docelową nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy, czyli nie jest również komparatorem dla enzalutamidu.

Paliatywna chemioterapia stosowana jest wyłącznie u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. W pierwszej linii leczenia stosuje się docetaksel, paliatywną radioterapię lub proponuje się choremu rozpoczęcie udziału w badaniu klinicznym. Standardem leczenia chorych, którzy kwalifikują się do zastosowania u nich chemioterapii jest docetaksel podawany w dawce 75 mg/m², co 3 tygodnie (zwykle przez 6 do 8 cykli) w skojarzeniu z prednizonem. U chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia schematami chemioterapii opartymi na docetakselu zaleca się stosowanie octanu abirateronu lub enzalutamidu. Ponadto, u chorych, u których stwierdza się objawy przerzutów do kości opcje terapeutyczne stanowią docetaksel i mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem, przy czym w przypadku braku przeciwwskazań preferowanym lekiem pozostaje docetaksel.

Mitoksantron obecnie nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Może być natomiast sprowadzany w ramach importu docelowego i stosowany w ramach leczenia szpitalnego. Warunki dotyczące finansowania mitoksantronu zostały przedstawione w załączniku do Zarządzenia Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [68]. Mitoksantron stosowany jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 2 mg/ml [9].

U chorych, u których nastąpiła wznowa po leczeniu docetakselem, lekami z wyboru w leczeniu drugiej linii jest octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid i kabazytaksel. Stosowana jest także opieka paliatywna. Octan abirateronu oraz kabazytaksel są zarejestrowane do stosowania w populacji docelowej oraz mają podobne działanie terapeutyczne, jednak charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania. Poza tym kabazytaksel podawany jest w innej formie (koncentrat i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji), niż enzalutamid i octan abirateronu.

Standardy postępowania w leczeniu chorych na CRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem wyznaczone przez Polską Unię Onkologii w 2013 roku opierają się na stosowaniu enzalutamidu i octanu abirateronu. Kabazytaksel z kolei, nie jest skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali < 225 mg/m² docetakselu (mniej niż 3 cykle).

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w grudniu ubiegłego roku, ustalono, iż terapiami stosowanymi w leczeniu chorych na mCRPC po niepowodzeniu leczenia docetakselem są: octan abirateronu oraz BSC. Terapie te stanowiły standardy leczenia do końca roku 2013. Octan abirateronu stosowany był u niewielkiego odsetka chorych ponieważ nie funkcjonował wówczas program lekowy leczenia chorych na raka gruczołu krokowego. Z dniem 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*. Od bieżącego roku stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania terapii, jak również na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w leczeniu raka gruczołu krokowego¹⁶.

¹⁶ d

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [56] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [65] należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.* [41] określono finansowane ze środków publicznych w Polsce opcje terapeutyczne stosowane w opisywanym wskazaniu.

Opcje terapeutyczne wskazane do stosowania w pierwszej linii wtórnej terapii (jak docetaksel czy mitoksantron) aktualnie nie stanowią komparatorów dla enzalutamidu, który został zarejestrowany w leczeniu chorych, którzy wcześniej zostali poddani chemioterapii opartej na docetakselu i podczas tej terapii lub po jej zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

U chorych, u których nastąpiła wznowa po leczeniu docetakselem, lekami z wyboru w leczeniu drugiej linii jest octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, enzalutamid i kabazytaksel. Kabazytaksel został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 17 marca 2011 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Sanofi-Aventis Groupe. Lek dostępny jest w dawce 60 mg w postaci koncentratu i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do infuzji, a każdy mililitr koncentratu zawiera 40 mg kabazytakselu [8]. Jednak żadna z odnalezionych rekomendacji dla tego leku nie była pozytywna. Ponadto, kabazytaksel nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, nie będzie więc brany pod uwagę jako komparator dla enzalutamidu.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem), stanowiącym praktykę kliniczną i finansowanym ze środków publicznych w Polsce jest **octan abirateronu**.

5.1.1. Octan abirateronu

Charakterystyka octanu abirateronu została wykonana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Zytiga®* [11].

Produkt leczniczy Zytiga® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 5 września 2011 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV [11].

Produkt leczniczy Zytiga® dostępny jest w postaci tabletek 250 mg. Każda tabletkę zawiera 250 mg octanu abirateronu [11].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) octan abirateronu należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, kod ATC: L02BX03 [11].

5.1.1.1 Działanie leku

Octan abirateronu (Zytiga®) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17, który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA (ang. *dehydroepiandrosterone* – dehydroepiandrosteron) i androstendionu. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach [11].

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Zytiga® zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchidektomią) [11].

5.1.2.1 Zarejestrowane wskazanie

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

- ⊗ leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel;
- ⊗ leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie [11].

5.1.3.1 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki po 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron [11].

Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę [11].

U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH [11].

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże u mężczyzn z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc [11].

U chorych z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem Zytiga®, należy utrzymywać stężenie potasu co najmniej na poziomie 4,0 mM [11].

U osób, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia co najmniej 3. w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia produktem Zytiga®, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych [11].

W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego Zytiga®, jak i prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia [11].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą [11].

Hepatotoksyczność

U chorych, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), należy natychmiast wstrzymać leczenie. Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce dobowej 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U mężczyzn, u których wznowiono leczenie należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie [11].

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zytiga® i nie rozpoczynać go ponownie [11].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, Klasa A wg Child-Pugh [11].

U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu. Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych chorym z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu Zytiga® należy rozważyć u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem. Nie należy stosować produktu Zytiga® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [11].

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brakuje danych klinicznych wśród chorych na raka gruczołu krokowego i jednocześnie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych osób [11].

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego w tej populacji, gdyż rak gruczołu krokowego nie występuje u dzieci i młodzieży [11].

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania octanu abirateronu

Octan abirateronu znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*[41].

Octan abirateronu finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania octanu abirateronu.

Tabela 8.
Szczegóły dotyczące finansowania octanu abirateronu ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Abirateroni acetat	Zytiga®, tabl., 250 mg	120 tabletek	1121.0, Octan abirateronu	14 644,8	15 377,04	15 377,04	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [41]

6.2. Sposób finansowania enzalutamidu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że enzalutamid nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.* [41].

Wnioskowanym sposobem finansowania enzalutamidu jest *Program lekowy leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*.

7. Przegląd systematyczny

7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych dotyczących ocenianej technologii medycznej (enzalutamidu) w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *Current Controlled Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa enzalutamidu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIPIB).

Zwrócono się do Zamawiającego o udostępnienie danych z PBRER, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych leków Xtandi® oraz Zytiga® przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności sformułowane dla tych leków.

Dodatkowo, na stronach internetowych FDA i EMA szukano danych uzupełniających wyniki z badań włączonych do analizy w II i III etapie przeglądu, aby wykonać pełną analizę skuteczności i bezpieczeństwa ENZ względem komparatora.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 7.3.2, 7.4.2 i 7.5.2.

7.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano czułą strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz interwencji badanej (enzalutamid, Xtandi). Nie zastosowano ograniczeń do komparatora, punktów końcowych ani metodyki badań, co umożliwiło wykorzystanie tej samej strategii w I, jak i w II etapie przeglądu systematycznego. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: *ab* (ang. *abstract*, streszczenie), *ti* (ang. *title*, tytuł), *ot* (ang. *original title*), *tw* (ang. *text word*, słowa w tekście), *kw* (ang. *key word*, słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor *tn* (ang. *trade name*, nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla enzalutamidu w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne¹⁷ z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [55]), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid p.o. w postaci kapsułek w dawce 160 mg/dobę;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący wcześniej chemioterapii;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. inne dawkowanie leku;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

¹⁷ przeglądy spełniające kryteria Cook [13]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – z wyjątkiem CENTRAL) odnaleziono 1 033 publikacje w formie tytułów i streszczeń. Dodatkowo w wyniku przeszukania bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, odnaleziono 6 publikacji.

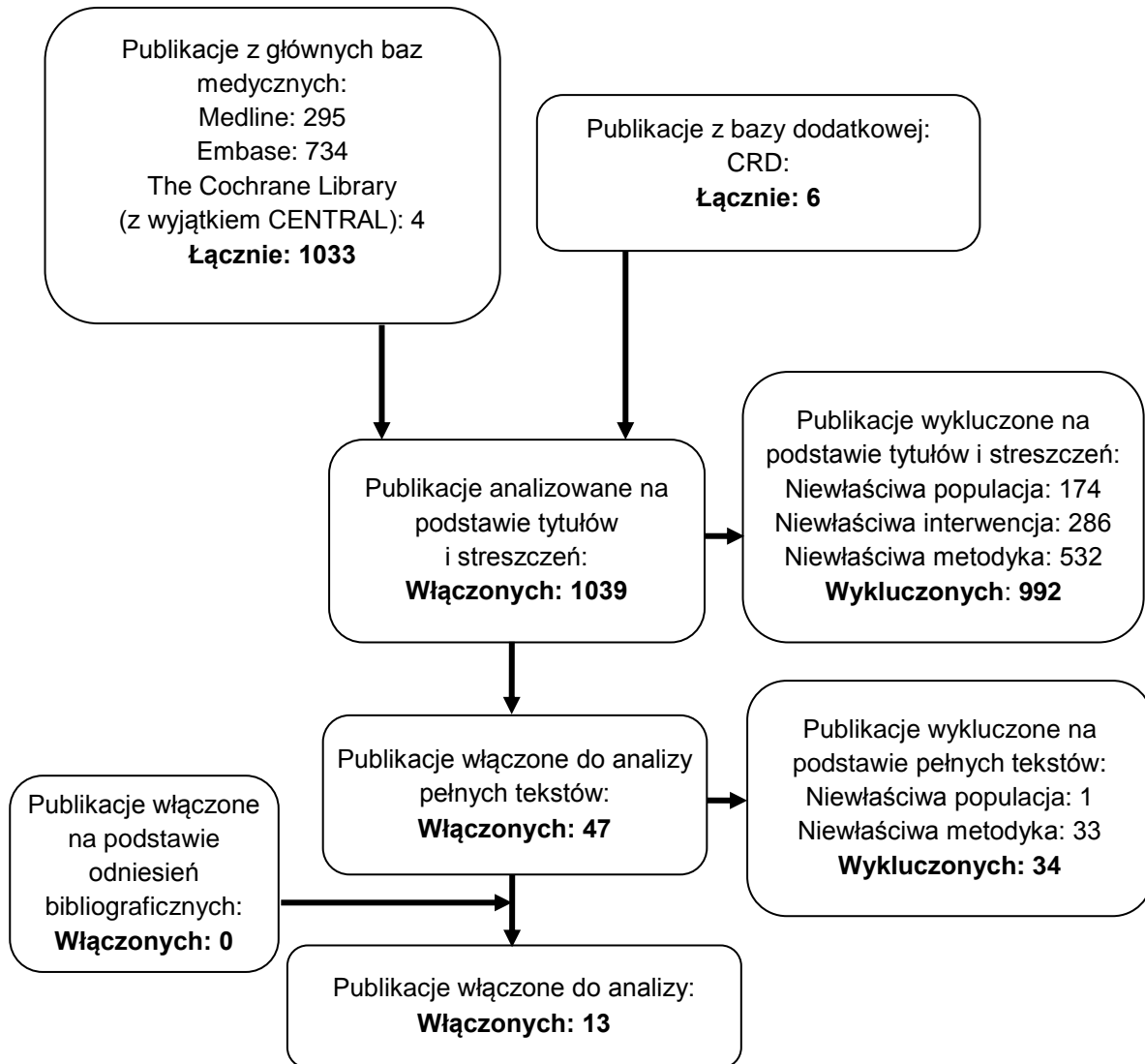
Do analizy włączono 13 przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Bennett 2014* [71], *Deshmukh 2014* [72], *Tan 2014* [81], *Iacovelli 2013* [73], *Loblaw 2013* [74], *Ouzaid 2013* [75], *Samson 2013* [80], *Sanford 2013* [76], *Seal 2013* [77], *Sridhar 2013* [78], *Agarwal 2012* [69], *Beltran 2011* [70] i *Vishnu 2010* [79].

Charakterystyka przeglądów systematycznych została przedstawiona w rozdziale 7.8. natomiast szczegółowa charakterystyka i wnioski autorów zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 11.7).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁸ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.

¹⁸ ang. *Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses*, preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [48]

7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań. Ze względu na fakt, iż enzalutamid jest innowacyjną technologią medyczną spodziewano się nowych, aktualniejszych danych zawartych np. w posterach konferencyjnych.

7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania, co w etapie I. Dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2. W bazie The Cochrane Library w II etapie przeglądu uwzględniono dane jedynie z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne. Szczegółowy opis zastosowanej strategii przedstawiono w rozdziale 7.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Zastosowano zapytania odnoszące się tylko do nazwy substancji czynnej oraz nazwy handlowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z octanem abirateronu w przypadku, gdyby nie odnaleziono badania porównującego bezpośrednio oceniane technologie.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność odpowiednio kliniczna i praktyczna, a także bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid p.o. w postaci kapsułek w dawce 160 mg/dobę;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ octan abirateronu p.o. w postaci tabletek w dawce 1 000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę);
 - ⊕ n/d w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego);
 - ⊕ n/d w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa;
- ⊕ **punkty końcowe:**
 - ⊕ podczas selekcji badań z grupą kontrolną na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;
 - ⊕ profil bezpieczeństwa w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne

(dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁹), abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie opublikowanych badań włączonych do analizy, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący wcześniej chemioterapii;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. inne dawkowanie leku;
- ⊕ **komparator:**
 - ⊕ niezgodny z powyższym;
 - ⊕ n/d w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego lub w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa;
- ⊕ **punkty końcowe:**
 - ⊕ nie dotyczy w przypadku badań z grupą kontrolną²⁰;
 - ⊕ inne niż profil bezpieczeństwa w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **metodyka:** badania wtórne, opisy przypadków, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Podczas przeszukiwania stron internetowych EMA i FDA w celu odnalezienia uzupełniających danych do wyników z badania włączonego do analizy (odnalezionego w bazach głównych w II etapie) zastosowano powyższe kryteria włączenia i wykluczenia.

Zgodnie z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

¹⁹ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

²⁰ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W celu identyfikacji publikacji do dodatkowej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia i wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:**
 - ⊗ dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby;
- ⊕ **interwencja:**
 - ⊗ enzalutamid p.o. w postaci kapsułek w dawce 160 mg/dobę;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący wcześniej chemioterapii;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. inne dawkowanie leku;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 1 034 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych do badań włączonych z głównych baz informacji medycznej (jedynie EMA i FDA) oraz dodatkowej analizy bezpieczeństwa, przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 26 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 10 publikacji;
- ⊗ stronę internetową URPLW MiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 pozycji, w tym ze stron internetowych EMA i FDA włączono uzupełniające dane do badania odnalezionego w głównych bazach (2 dokumenty).

Włączono 1 badanie eksperymentalne porównujące enzalutamid względem BSC – badanie *AFFIRM*. Dane z badania zaczerpnięto z: 2 publikacji (*Sternberg 2014* [95] i *Scher 2012* [94]), 11 posterów konferencyjnych (*de Bono 2013a* [82], *de Bono 2013b* [83], *Loriot 2013* [88], *Merseburger 2013* [89], *Miller 2013* [90], *Saad 2013* [91], *Scher 2013a* [92], *Scher 2013b* [93], *Sternberg 2013* [96], *ASCO 2012* [87] i *Fizazi 2012a* [86]) oraz 2 dokumentów wydanych odpowiednio przez EMA i FDA (*EMA 2013* [84] i *FDA 2012* [85]). Badanie to włączono w celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa ENZ oraz w celu umożliwienia porównania pośredniego z wybranym komparatorem.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy.

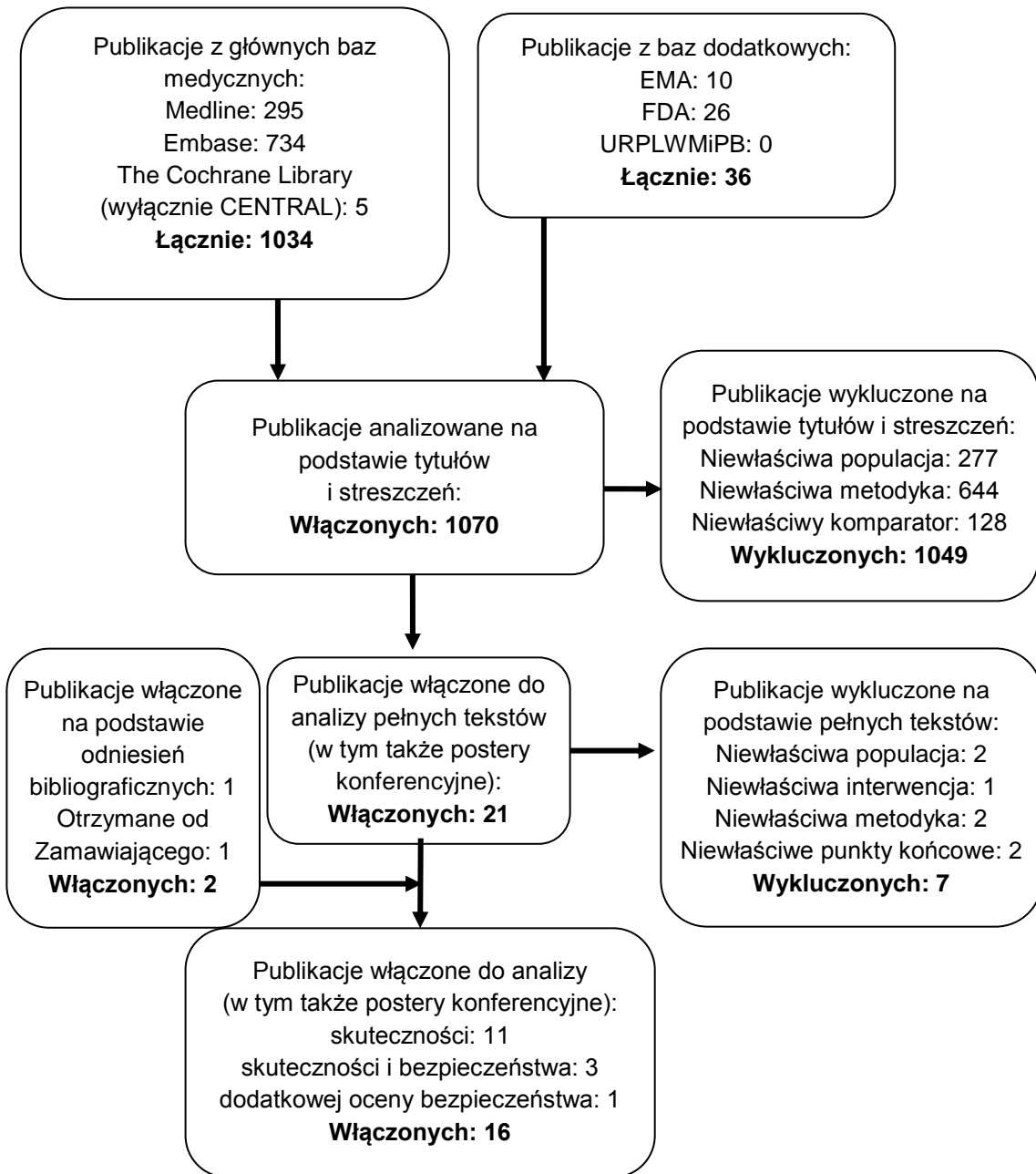
W bazach dodatkowych nie odnaleziono danych pozwalających na szerszą analizę bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 badanie nieopublikowane dla enzalutamidu w analizowanej populacji docelowej. Jest to badanie jednoramienne eksperymentalne. Szczegółowe dane dotyczące tego badania przedstawiono w załączniku do analizy (Rozdział 11.2).

Od Zamawiającego otrzymano dokument PBRER.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [48]

7.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie

W II etapie przeglądu odnaleziono badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu z BSC. Zdecydowano więc o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie z wybranym komparatorem – octanem abirateronu.

7.5.1. Strategia wyszukiwania

W tym etapie przeglądu zastosowano czułą strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz komparatora (octan abirateronu, Zytiga). Nie zastosowano ograniczeń do wspólnej referencji (BSC) ani do punktów końcowych co zwiększyło czułość strategii. Zastosowano natomiast ograniczenie do metodyki badań (badania randomizowane) w bazach Embase i Medline. W bazie The Cochrane Library w tym etapie przeglądu uwzględniono jedynie dane z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W bazach zastosowano deskryptory analogicznie jak w II etapie przeglądu, w celu doprecyzowania zakresu wyszukiwania.

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, tak jak w II etapie przeglądu, wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Dodatkowo przeszukano strony internetowe EMA i FDA w celu odnalezienia dodatkowych danych do badania odnalezionego w bazach głównych, stosując zapytania dotyczące komparatora (octan abirateronu, Zytiga).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo komparatora (octanu abirateronu) z BSC stanowiącym wspólną referencję.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby znaleźć badania randomizowane, na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego ENZ z ABI.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

7.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** zgodna z badaniem włączonym w II etapie przeglądu: dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby;
- ⊕ **interwencja**²¹: octan abirateronu p.o. w postaci tabletek w dawce 1 000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę);
- ⊕ **komparator (wspólna referencja):** zgodna z badaniem włączonym w II etapie przeglądu: BSC (szczegóły dotyczące terapii stosowanych jako BSC w badaniu włączonym w II etapie znajdują się w załączniku, Rozdział 11.8);
- ⊕ **punkty końcowe:** zgodne z badaniem włączonym w II etapie przeglądu;
- ⊕ **metodyka:** zgodna z badaniem włączonym w II etapie przeglądu: badania randomizowane, abstrakty konferencyjne stanowiące uzupełnienie badań opublikowanych włączonych do analizy, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

²¹ na tym etapie przeglądu octan abirateronu jest interwencją

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący wcześniej chemioterapii;
- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. inne dawkowanie leku;
- ⊗ **komparator (wspólna referencja):** niezgodna z badaniem włączonym w II etapie przeglądu;
- ⊗ **punkty końcowe:** niezgodne z badaniem włączonym w II etapie przeglądu;
- ⊗ **metodyka:** badania nierandomizowane, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Podczas przeszukiwania stron internetowych EMA i FDA w celu odnalezienia uzupełniających danych do wyników z badania włączonego do analizy (odnalezionego w bazach głównych w III etapie) zastosowano powyższe kryteria włączenia i wykluczenia.

7.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 264 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych do badań włączonych z głównych baz informacji medycznej, przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 56 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 18 publikacji;

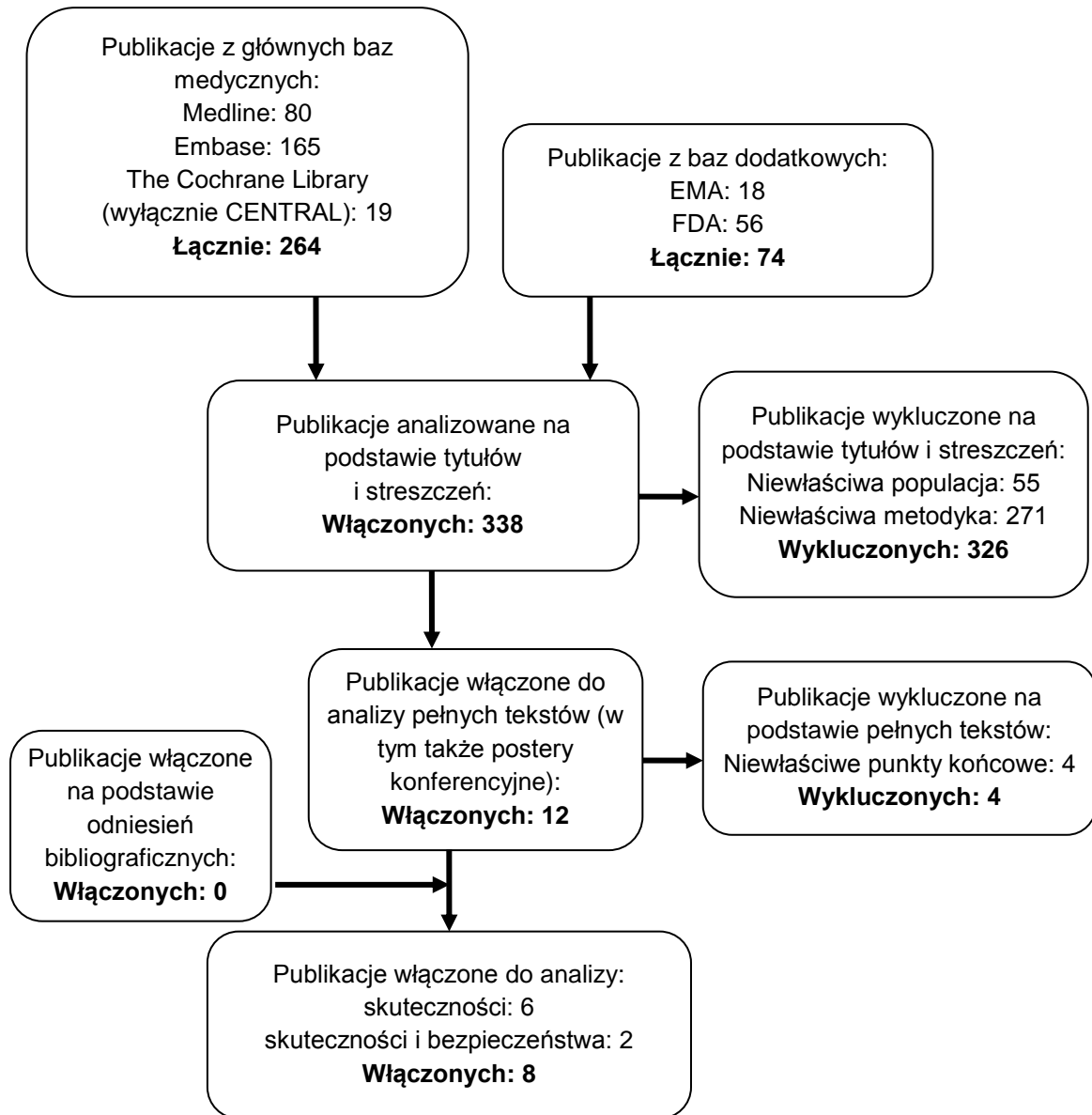
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 pozycji, w tym ze strony internetowej EMA włączono uzupełniające dane do badania odnalezionego w głównych bazach (1 dokument).

Włączono 1 badanie eksperymentalne porównujące octan abirateronu względem BSC – badanie COU-AA-301. Dane do badania pochodzą z: 2 publikacji (*de Bono 2011* [97] i *Fizazi 2012b* [99]), 5 posterów konferencyjnych (*Goodman 2013* [100], *Harland 2013* [101],

Montgomery 2013 [103], *Mulders 2013* [104] i *Logothetis 2012* [102]) i 1 dokumentu wydanego przez EMA (*EMA 2012* [98]).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [48]

7.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [13]. W załączniku (Rozdział 11.10, Tabela 90) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [29]. W załączniku przedstawiono wzór skali (Rozdział 11.10, Tabela 91).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, skala oceny siły dowodów naukowych) [20] (Rozdział 11.10, Tabela 92).

7.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu względem octanu abirateronu (a także przedstawienie wyników badania *AFFIRM*) porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zdarzenia niepożądanego) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)²² w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT

²² Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

W przypadku, gdy w porównywanych grupach okres, w którym raportowano punkt końcowy nie był spójny (np. do 9,3 m-ca: 8,3 m-ca + 30 dni w grupie ENZ i do 4,0 m-cy: 3,0 m-ce + 30 dni w grupie BSC) nie obliczano parametrów NNT i NNH, ponieważ niespójność ta uniemożliwiała interpretację tych parametrów. W interpretacji NNT i NNH należy podać dokładny okres obserwacji, nie jest zasadane uśrednianie okresu obserwacji z poszczególnych grup.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0.

Brak istotności statystycznej różnicy średnich (MD) stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań.

Porównanie pośrednie enzalutamidu z octanem abirateronu wykonano metodą Buchera [66].

Nie zaokrąglano danych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego, ani danych uzyskanych od Zamawiającego.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 9.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Źródło: opracowanie własne

7.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych

Odnaleziono 13 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Bennett 2014, Deshmukh 2014, Sridhar 2014, Tan 2014, Iacovelli 2013, Loblaw 2013, Ouzaid 2013, Samson 2013, Sanford 2013, Seal 2013, Agarwal 2012, Beltran 2011* oraz *Vishnu 2010*.

Większość z odnalezionych przeglądów spełnia wszystkie kryteria systematyczności Cook. W przeglądzie *Tan 2014* wykonano porównanie pośrednie ENZ vs ABI, w pozostałych przeglądach opisywano wyniki badania *AFFIRM* lub opisowo porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ENZ względem BSC, ABI i innych opcji terapeutycznych. Cel przeglądu *Tan 2014* był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy. Do powyższego przeglądu włączono dwa badania (*AFFIRM* i *COU-AA-301*). Autorzy przeglądu wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w OS między ENZ a ABI, jednakże ENZ prawdopodobnie wykazuje większe korzyści w pozostałych punktach końcowych: w profilu bezpieczeństwa oraz w wydłużaniu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w ocenie na podstawie PSA, jak i radiograficznej. Natomiast w przeglądzie *Iacovelli 2013* oceniano efektywność aktualnie dostępnych metod leczenia chorych na CRPC ze złym stanem sprawności po niepowodzeniu leczenia terapią opartą na docetakselu. W przeglądzie tym włączono m.in. badania *AFFIRM* i *COU-AA-301* oraz badanie niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy porównujące kabazytaksel względem mitoksantronu. W przypadku ENZ i ABI potwierdzono redukcję ryzyka zgonu po ich zastosowaniu. We wszystkich pozostałych przeglądach włączonych do analizy również uwzględniono wyniki badania *AFFIRM*, a w części również *COU-AA-301*. W przeglądach tych wskazuje się na skuteczność ENZ oraz jego potencjał terapeutyczny w populacji docelowej, jak również korzystny profil bezpieczeństwa.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w załączniku 11.7.

7.9. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie (*AFFIRM* oraz *COU-AA-301*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ENZ i ABI względem BSC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 punktów.

W przypadku badania *AFFIRM* mediana czasu leczenia ENZ wyniosła 8,3 m-ca, natomiast dla BSC 3,0 m-ce, w badaniu *COU-AA-301* – 7,4 m-ca dla ABI i 3,6 m-ca dla BSC. Mediana okresu obserwacji dla badania *AFFIRM* wynosiła 14,4 m-ca, a dla badania *COU-AA-301* 12,8 m-ca (IQR²³ 10,9; 14,4) [wstępna mediana] lub 20,2 m-ce (IQR 18,4; 14,4) [ostateczna mediana].

W obu badaniach uczestniczyli dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po chemioterapii opartej na docetakselu.

Liczebność populacji w obu badaniach była wysoka, a jednocześnie zbliżona do siebie i wynosiła 1 199 (800 w grupie ENZ, 399 w grupie BSC) w badaniu *AFFIRM* oraz 1 195 (797 w grupie ABI, 398 w grupie BSC) w badaniu *COU-AA-301*.

W badaniu *AFFIRM* w grupie badanej stosowano ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce dobowej (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia. W grupie kontrolnej chorzy przyjmowali PLC (placebo) w sposób identyczny do ENZ. W obu grupach leczenie kontynuowano do progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów. Dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.

W badaniu *COU-AA-301* w grupie badanej stosowano 1g ABI p.o w formie tabletek podawanych raz na dobę (4 x 250 mg) co najmniej 1 godz. lub 2 godz. po posiłku. W grupie kontrolnej chorzy przyjmowali PLC p.o. w sposób identyczny do ABI. W obu grupach leczenie składało się z 28 dniowych cykli i przerywano je w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalonej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania

²³ ang. *interquartile range*, rozstęp ćwiartkowy

radiologicznego lub wyniku badania klinicznego). Ponadto, chorzy przyjmowali wraz z ABI lub PLC 4 mg PRE p.o. 2 razy na dobę. Dopuszczalne było stosowanie także: analogów LHRH do utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów i bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu. Warto zwrócić uwagę na to, że wszyscy chorzy w tym badaniu przyjmowali prednizon, natomiast dopuszczalne było stosowanie także innych glikokortykosteroidów.

Dla uproszczenia zapisu w analizie przyjęto, że w badaniu *AFFIRM* grupa badana będzie określana jako ENZ, a grupa kontrolna jako BSC. Wszyscy chorzy mogli stosować prednizon. Z kolei w badaniu *COU-AA-301* przyjęto, iż grupa badana będzie nazywana jako ABI, a grupa kontrolna BSC. Wszyscy chorzy przyjmowali prednizon.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.8).

Tabela 10.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ENZ/ABI)	Komparator (BSC)
AFFIRM	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; Superiority	Jadad: 5/5	Czas leczenia ENZ – 8,3 mies., czas leczenia BSC – 3,0 mies. + okres obserwacji, w sumie mediana okresu obserwacji wynosi 14,4 m-ca	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu	Grupa badana: N= 800 Grupa kontrolna: N=399	Chorzy otrzymywali ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia. Leczenie ENZ kontynuowano do czasu udokumentowanej i potwierdzonej progresji choroby (np. potwierdzonej radiologicznie lub w momencie wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych)	Chorzy przyjmowali PLC (Labrasol®) w formie kapsulek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość). Stosowanie PLC kontynuowano do czasu progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego
						Leczenie wspomagające: dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów; dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (ENZ/ABI)	Komparator (BSC)
COU-AA-301	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; Superiority	Jadad:5/5	Czas leczenia ABI - 7,4 m-ca, czas leczenia BSC 3,6 m-ca + okres obserwacji, w sumie wstępna mediana okresu obserwacji wynosi 12,8 m-ca (IQR 10,9; 14,4) ostateczna mediana okresu obserwacji wynosi 20,2 (IQR 18,4; 22,1)		Grupa badana: N= 797 Grupa kontrolna: N=398	<p>Chorzy otrzymywali 1 g ABI p.o. w formie tabletek podawanych raz na dobę (4 tabletki po 250 mg) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie udokumentowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego i wyniku badania klinicznego)</p> <p>Leczenie wspomagające: wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę; dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH do utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu.</p>	Chorzy otrzymywali PLC p.o. w formie tabletek (4 razy na dobę) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego)

Źródło: opracowanie własne

7.9.1. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie.

W badaniu *AFFIRM* uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe (w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa ENZ oraz umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego względem wybranego komparatora – octanu abirateronu). Natomiast w badaniu *COU-AA-301* uwzględniono wszystkie punkty końcowe wspólne z badaniem *AFFIRM*, które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania (porównanie pośrednie ENZ vs ABI). Do porównania pośredniego z badania *COU-AA-301* nie uwzględniono jedynie działań niepożądanych, ze względu na niespójność definicji. W badaniu *AFFIRM* przedstawiono zdarzenia niepożądane w podziale na m.in. następujące dwie kategorie określające związek z leczeniem:

- ⊗ możliwie związane z leczeniem, prawdopodobnie związane z leczeniem oraz definitywnie związane z leczeniem;
- ⊗ bez wyszczególnienia związku z leczeniem.

Z kolej w badaniu *COU-AA-301* profil bezpieczeństwa przedstawiono następująco:

- ⊗ działania definitywnie związane z leczeniem;
- ⊗ zdarzenia bez wyszczególnienia związku z leczeniem.

W badaniu *AFFIRM* analizowane były więc jedynie zdarzenia niepożądane, zatem z badania *COU-AA-301* uwzględniono także zdarzenia niepożądane, ponieważ przy uwzględnieniu działań niepożądanych i zestawieniu ich ze zdarzeniami niepożadanymi uzyskane wyniki mogłyby być obarczone błędem. Większą wiarygodnością cechują się wyniki uzyskane z porównania pośredniego zdarzeń niepożądanych ze zdarzeniami niepożadanymi.

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenzone w obydwu badaniach zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto na osi czasu przedstawionej na krzywych przeżycia i progresji, brak jednak dokładnych danych.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego, dane estymowane zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301*, wykonano porównanie pośrednie;
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P (ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia), z uwagi na nieco różne okresy obserwacji w obydwu badaniach, przeprowadzono porównanie pośrednie, choć należy je traktować z ostrożnością;
- ⊗ progresja choroby, dane estymowane zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301*, wykonano porównanie pośrednie;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ oceniana na podstawie spadku stężenia PSA:
 - ⊗ w przypadku danych ciągłych okres obserwacji nie jest w pełni spójny w obydwu badaniach, przeprowadzono porównanie pośrednie, należy je jednak traktować z ostrożnością;
 - ⊗ wskaźnik odpowiedzi na leczenie, nie przeprowadzono porównania pośredniego, punkt ten analizowano tylko w badaniu *AFFIRM*;
 - ⊗ oceniana na podstawie tkanek miękkich, okres obserwacji nie jest w pełni spójny w obydwu badaniach, przeprowadzono porównanie pośrednie, należy je jednak traktować z ostrożnością;
 - ⊗ oceniana na podstawie oceny jakości życia, nie przeprowadzono porównania pośredniego, punkt ten analizowano tylko w badaniu *AFFIRM*;
- ⊗ nasilenie bólu, w badaniu *AFFIRM* punkt końcowy oceniano po 13 tygodniach, natomiast w badaniu *COU-AA-301* po 12,8 miesiąca; duże różnice w okresach obserwacji uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego;
- ⊗ zdarzenia kostne:
 - ⊗ czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych, dane estymowane zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301*, wykonano porównanie pośrednie;

- ⊗ częstość występowania zdarzeń kostnych, znaczne rozbieżności w okresach obserwacji w obydwu badaniach, przeprowadzono porównanie pośrednie, należy je jednak traktować z ostrożnością;
- ⊗ profil bezpieczeństwa, w obydwu badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniono w czasie leczenia oraz przez dodatkowe 30 dni po jego zakończeniu, przeprowadzono porównanie pośrednie dla tych zdarzeń, w badaniu *AFFIRM* raportowano dodatkowo częstość występowania zdarzeń niepożądanych przez kolejne 30 dni, czyli okres leczenia oraz przez dodatkowe 60 dni po jego zakończeniu.

W badaniu *AFFIRM* przeprowadzono ponadto (w wybranych ośrodkach) ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D²⁴ (kwestionariusz EQ-5D jest istotny w ocenie QALY²⁵; jednak w chorobach nowotworowych większa różnica między grupami w ocenie jakości życia jest możliwa do wykrycia za pomocą kwestionariusza FACT²⁶ (także FACT-P) niż za pomocą EQ-5D [46]) oraz ocenę współczynnika konwersji komórek nowotworowych, krążących we krwi (ang. *circulating tumor cell count conversion rate*), jednak w badaniu nie przedstawiono wyników dla tych punktów końcowych.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Założenie oparto o dane z populacji chorych na wczesne stadium raka gruczołu krokowego, w których podano, iż NNT>20 świadczy o małej sile interwencji, przyjęto jednak konserwatywnie, że w zaawansowanym stadium nowotworu zasadne będzie założenie, iż wartość niższa może świadczyć już o małej sile interwencji. W związku z powyższym jako punkt odniesienia przyjęto wartość 10 [30, 31]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

²⁴ ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions* – kwestionariusz opracowany przez wieloośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach

²⁵ QALY – ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość

²⁶ ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 11) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 12).

Tabela 11.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy		AFFIRM	COU-AA-301	
Skuteczność - głównie oceniane punkty końcowe				
Czas przeżycia całkowitego (OS)		Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	
Skuteczność - dodatkowo oceniane punkty końcowe				
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P		Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Oceniano w czasie 20,2 m-ca	
Progresja choroby	Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	
	Czas przeżycia wolny od progresji choroby, oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS ²⁷)	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	
Odpowiedź na leczenie	Na podstawie oceny spadku stężenia PSA	Dane ciągłe	Oceniano w czasie 14,4 m-ca	
		Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Oceniano w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC)	
	Na podstawie oceny tkanek miękkich		Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Oceniano w czasie 12,8 m-ca*
	Na podstawie oceny jakości życia (kwestionariusz FACT-P)		Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Nie oceniano
Nasilenie bólu		Oceniano w czasie 13 tygodni	Oceniano w czasie 12,8 m-ca	
Zdarzenia kostne	Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	
	Częstość występowania zdarzeń kostnych	Oceniano w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC)	Oceniano w czasie 20,2 m-ca	

²⁷ ang. *radiographic Progression-Free Survival*, czas przeżycia wolny od progresji oceniany na podstawie badania radiograficznego

Punkt końcowy	AFFIRM	COU-AA-301
Bezpieczeństwo		
Profil bezpieczeństwa	<p>Oceniano w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC</p>	<p>Oceniano w czasie do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni) w grupie ABI i do 4,6 m-ca (3,6 m-cy + 30 dni) w grupie BSC</p>

*dostępne są także dane dla okresu obserwacji wynoszącego 20,2 m-ca, na potrzeby porównania pośredniego przedstawiono dane dla krótszego okresu obserwacji (większa homogeniczność okresów obserwacji);

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

Tabela 12.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność - głównie oceniany punkt końcowy				
Czas przeżycia całkowitego (OS)	<i>AFFIRM</i>	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT, dotyczących chorób nowotworowych [17], w związku z tym jest on istotny klinicznie.</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [42]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.</p>
	<i>COU-AA-301</i>			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność - dodatkowo oceniane punkty końcowe					
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P		AFFIRM	Jakość życia oceniono za pomocą Kwestionariusza Pomiaru Jakości Życia FACT-P (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>).	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	Wynik oceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego za pomocą kwestionariusza FACT-P jest klinicznie istotny. Minimalna istotna klinicznie różnica w kwestionariuszu wynosi: 2-5 dla części dotyczącej raka gruczołu krokowego 6-13 dla wyniku całkowitego [7].
		COU-AA-301	Kwestionariusz FACT-P jest wielowymiarowym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego. Składa się z 27 punktów, podzielonych na 4 grupy, oceniających: funkcjonowanie chorego w obszarze fizycznym, emocjonalnym, społeczno-rodzinnym i w życiu codziennym, uzupełnionych o ocenę dolegliwości związanych z chorobą (w sumie 39 punktów). Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4. Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych grup oraz dla całego kwestionariusza łącznie.		
Progresja choroby	Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA	AFFIRM	<p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA to czas od randomizacji do wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA.</p> <p>Progresja była definiowana zgodnie z wytycznymi drugiej grupy roboczej ds. badań klinicznych nad rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</i>)</p> <p>U chorych z obniżonym stężeniem PSA w 13. tygodniu badania, data progresji PSA była definiowana jako data wystąpienia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i udokumentowanego całkowitego wzrostu o co najmniej 2 µg/l (2 ng/ml) ponad najniższą uzyskaną wartość, która została ponownie potwierdzona po co najmniej 3 tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny)</p> <p>U chorych, u których nie odnotowano spadku stężenia PSA w 13. tygodniu badania, data progresji PSA była definiowana jako data wystąpienia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i udokumentowanego całkowitego wzrostu o co najmniej 2 µg/l (2 ng/ml) ponad wartość początkową, która została ponownie potwierdzona po co najmniej 3 tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny)</p>	Im później wystąpiła progresja PSA, tym skuteczniejsze było leczenie.	<p>Progresja PSA (definiowana jako wzrost o co najmniej 25% powyżej punktu początkowego i całkowity wzrost o co najmniej 2 lub 5 ng/ml) wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy [28].</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby czy czasu leczenia.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		COU-AA-301	<p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA mierzono od randomizacji do momentu wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA. Progresja PSA była możliwa do określenia tylko u chorych, u których zastosowano co najmniej 3 cykle terapii. Nie uznawano za progresję choroby wzrostu stężenia PSA bez towarzyszącej progresji radiologicznej przez pierwsze 3 cykle.</p> <p>Do stwierdzenia progresji PSA wymagano stężenia PSA co najmniej 5 ng/ml, które wzrastało przez dwie kolejne wizyty, w odstępach co najmniej 2 tygodni. Jeżeli drugi pomiar był niższy niż pomiar przesiewowy, potrzebny był dodatkowy pomiar, aby udokumentować progresję choroby.</p> <p>Progresja PSA mogła być stwierdzona u chorych, u których nie nastąpił lub nastąpił spadek PSA.</p> <p>U chorych, u których nie nastąpił spadek stężenia PSA, progresja choroby była definiowana przez 25% wzrost stężenia PSA ponad wartość początkową i wzrost w całkowitym stężeniu PSA o co najmniej 5 ng/ml. Wzrost ten powinien zostać potwierdzony przez kolejny pomiar.</p> <p>U tych chorych, u których nastąpił spadek stężenia PSA, ale nie osiągnięto kryteriów odpowiedzi na leczenie, progresja choroby była definiowana jako 25% wzrost stężenia PSA ponad najniższą odnotowaną wartość, pod warunkiem że wzrost wynosił co najmniej 5 ng/ml i został potwierdzony.</p> <p>Progresja PSA u wszystkich chorych powinna zostać potwierdzona po co najmniej 4 tygodniach.</p>		
	Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS)	AFFIRM	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych obiektywnych dowodów progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresja choroby była określana przy pomocy RECIST 1.1. [50] (narzędzia, służącego do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich) lub poprzez wystąpienie co najmniej dwóch zmian wykrytych podczas badania kości.</p> <p>Stwierdzenie progresji choroby podczas pierwszej zaplanowanej oceny w 13. tygodniu badania, wymagało potwierdzenia w obrazie RTG po co najmniej 6 tygodniach.</p>	Im dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby, oceniany na podstawie radiografii, tym skuteczniejsze leczenie.	Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na rak gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego skanowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		COU-AA-301	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu. Progresja choroby była określana przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST (narzędzie, służące do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich, modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmiany główne) lub poprzez obrazowanie kości (wystąpienie co najmniej dwóch zmian, potwierdzonych co najmniej 6 tygodni później wraz z wykryciem co najmniej jednej dodatkowej zmiany). Nie uwzględniano wyników dla chorych, u których nie zaobserwowano zmian lub chorych żyjących, których nie poddano ocenie na początku lub podczas badania.		punktami końcowymi [58]. W związku z tym rPFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby lub czasu leczenia.
Odpowiedź na leczenie	Na podstawie oceny spadku stężenia PSA	AFFIRM	Odnotowany spadek stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50% lub 90% (w badaniu przedstawiono oddzielnie wyniki dla obu wartości), potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach świadczył o odpowiedzi na leczenie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie obrazuje odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie oceniona na podstawie spadku stężenia PSA o co najmniej 50%.	Spadek stężenia PSA świadczy o skuteczności leczenia.	Progresja PSA wpływa negatywnie na OS. Jest więc prawdopodobne, że spadek stężenia PSA może poprawiać rokowanie chorych [28]. W związku z tym spadek stężenia PSA może wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
		COU-AA-301	Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako spadek stężenia PSA po zakończeniu leczenia o co najmniej 50% (spadek stężenia PSA musi być potwierdzony przez kolejny pomiar, wykonany podczas następnego zaplanowanego badania obrazowego (po trzech cyklach).		
	Na podstawie oceny tkanek miękkich	AFFIRM	Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1. Tkanki miękkie zmienione chorobowo oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, a następnie najlepsza całkowita odpowiedź tkanek miękkich była określana przy pomocy kryteriów RECIST 1.1. Odpowiedź na leczenie określano tylko u chorych z możliwymi do zmierzenia podczas badania przesiewowego zmienionymi chorobowo tkankami miękkimi (tj. u chorych, u których na podstawie kryteriów RECIST 1.1. wykryto co najmniej jedną zmianę podczas badania	Wystąpienie odpowiedzi tkanek miękkich na leczenie świadczy o skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono informacji odnośnie istotności klinicznej odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich w leczeniu mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego. Jednakże można podejrzewać, że punkt ten

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>przesiewowego).</p> <p>Na podstawie kryteriów RECIST 1.1. wyniki chorych klasyfikowano do jednej z następujących grup: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, progresja choroby i odpowiedź obiektywna (całkowita lub częściowa).</p> <p>Wszystkie mierzalne zmiany nowotworowe (do 5 w ramach organu i 10 w obrębie organizmu), reprezentatywne dla wszystkich zajętych chorobowo miejsc, zostały uznane za zmiany główne. Pozostałe jako zmiany dodatkowe.</p> <p>Całkowita odpowiedź dla zmian głównych polegała na zaniku wszystkich tych zmian, natomiast dla dodatkowych oprócz zaniku wszystkich zmian dodatkowych, potrzebna była także normalizacja markerów nowotworowych.</p> <p>Częściowa odpowiedź dla zmian głównych polegała na co najmniej 20% redukcji sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym (punktem odniesienia była najmniejsza zmiana zarejestrowana od początku badania) [50].</p>		<p>wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, ponieważ im mniejszy obszar jest objęty nowotworem (np. tylko gruczoł krokowy), tym większe szanse wyleczenia, a więc dłuższy czas przeżycia [32].</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
		COU-AA-301	<p>Oceny dokonywano przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST (modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmiany główne).</p> <p>Na podstawie kryteriów RECIST wyniki chorych klasyfikowano do jednej z następujących grup: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, progresja choroby i odpowiedź obiektywna (całkowita lub częściowa).</p> <p>Obiektywna odpowiedź tkanek miękkich (całkowita lub częściowa). Wszystkie mierzalne zmiany nowotworowe (do 5 w ramach organu i 10 w obrębie organizmu), reprezentatywne dla wszystkich zajętych chorobowo miejsc, zostały uznane za zmiany główne. Pozostałe jako zmiany dodatkowe.</p> <p>Całkowita odpowiedź dla zmian głównych polegała na zaniku wszystkich tych zmian, natomiast dla dodatkowych oprócz zaniku wszystkich zmian dodatkowych, potrzebna była dodatkowo normalizacja markerów nowotworowych.</p> <p>Częściowa odpowiedź dla zmian głównych polegała na co najmniej 30% redukcji sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Na podstawie oceny jakości życia		<i>AFFIRM</i>	Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie jakości życia jest definiowana jako 10-punktowa* poprawa ogólnego wyniku dla jakości życia ocenianej w kwestionariuszu FACT-P, wyniki uzyskane na początku badania porównywano z dwoma kolejnymi wynikami uzyskanymi w co najmniej 3 tyg. odstępach czasu po rozpoczęciu badania.	Zwiększenie wyniku o 10 punktów* względem wartości początkowej oznacza odpowiedź na leczenie.	Wynik oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą oceny jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza FACT-P jest klinicznie istotny.
Nasilenie bólu		<i>AFFIRM</i>	<p>Nasilenie bólu oceniano u chorych, u których na początku badania stwierdzono przerzuty do kości oraz ból związany z tymi przerzutami. Ocenę zmniejszenia nasilenia bólu przeprowadzono w 13. tygodniu badania.</p> <p>Zmniejszenie nasilenia bólu zdefiniowano jako co najmniej 30% redukcję w średniej ocenie nasilenia bólu w 13. tygodniu badania w porównaniu do stanu początkowego i jednocześnie zwiększenie dawki leków przeciwbólowych o mniej niż 30%.</p> <p>Chorzy zostali poproszeni o uzupełnianie 7-dniowego pamiętnika przed wizytą w 1. dniu i 13. tygodniu badania. Chorzy samodzielnie rejestrowali najsilniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin oraz notowali zastosowane przez nich leczenie przeciwbólowe. Poddano analizie chorych, którzy uzupełniali pamiętnik przez co najmniej 4 z 7 dni fazy wstępnej badania, u których początkowe nasilenie bólu było stałe (nie więcej niż 2-punktowa zmiana w dziennej ocenie bólu), którzy stosowali stałe leczenie przeciwbólowe (maksymalnie 30% wahań w przyjmowanym leczeniu analgetycznym) i których średnia ocena nasilenia bólu wynosiła co najmniej 4.</p> <p>Narzędzie do oceny nasilenia bólu stanowił kwestionariusz BPI-SF – część dotycząca oceny najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin. Nasilenie bólu oceniano w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból możliwy do wyobrażenia.</p>	Wystąpienie zmniejszenia nasilenia bólu świadczyło o skuteczności leczenia.	<p>Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [30], w związku z tym można wnioskować, że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie.</p> <p>Na podstawie badania <i>AFFIRM</i> stwierdzono, że ból o nasileniu od 4 do 10 wg BPI-SF jest istotny klinicznie.</p> <p>W badaniu <i>AFFIRM</i> oraz <i>COU-AA-301</i> odnaleziono informację, iż w badaniach nad skutecznością nowych leków przeciwbólowych spadek nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 2-punktowy uznano za istotną klinicznie zmianę w kwestionariuszu BPI-SF.</p>
		<i>COU-AA-301</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu definiowano jako co najmniej 30% redukcję nasilenia bólu kwestionariusza BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>) – część dotycząca oceny najsilniejszego		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			bólu w ciągu ostatnich 24 godzin i jednocześnie nie zwiększenie dawki leków przeciwbólowych.		
Zdarzenia kostne	Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych	AFFIRM	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych. Zdarzenie kostne – radioterapia lub zabieg chirurgiczny na kościach, patologiczne złamanie kości, kompresja rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego.	Im później wystąpiło pierwsze zdarzenie kostne, tym skuteczniejsze było leczenie.	Zdarzenia kostne u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego źle rokują [40], w związku z czym wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby lub czasu leczenia.
		COU-AA-301	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych. Zdarzenie kostne – patologiczne złamanie kości, kompresja rdzenia kręgowego, radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości, zabieg chirurgiczny na kościach.		
	AFFIRM	Zdarzenia kostne w każdym z badań zostały zdefiniowane powyżej.	Wzrost liczby zdarzeń jest odwrotnie proporcjonalny do skuteczności stosowania danego leku.		
	COU-AA-301				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>AFFIRM</p>	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki (w przypadku badania AFFIRM dodatkowo: lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii nowotworowej - w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze).</p> <p>TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły.</p> <p>Według Cochrane Handbook [26] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [12]</p>
	<p>COU-AA-301</p>	<p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 (w badaniu AFFIRM)/3,0 (w badaniu COU-AA-301); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <p>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

*w publikacji Scher 2012 podano informację o 10-punktowej zmianie, natomiast w protokole do tego badania jest informacja o 16-punktowej zmianie, nie jest znana przyczyna rozbieżności;

Źródło: opracowanie własne

7.9.2. Ocena homogeniczności

W wyniku wieloetapowego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania: *AFFIRM* i *COU-AA-301*, które włączono do analizy. Na podstawie kryteriów włączenia do analizy wstępnie oceniono, iż zidentyfikowane badania mogą posłużyć do pośredniego porównania ENZ względem ABI.

Ogółem, homogeniczność tych badań oceniono jako średnią, jednak ocena ta jest subiektywna, przez innych analityków homogeniczność tych badań mogłaby być oceniona inaczej. Uzasadnienie oceny przedstawiono poniżej.

Nie odnotowano znaczących statystycznie różnic w przypadku większości wspólnych parametrów demograficznych, można więc wnioskować, iż zestawiane populacje chorych są homogeniczne. Wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest całkowicie spójna, dlatego homogeniczność oceniono jako średnią. W badaniu *AFFIRM* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę a dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania. Z kolei w badaniu *COU-AA-301* chorzy stosowali prednizon w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę, a ponadto dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu.

Z kolei część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. W przypadku jednak OS oraz czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane na zbliżony okres obserwacji. Pomimo tego, że w obydwu badaniach zastosowano randomizację blokową, homogeniczność została obniżona (do średniej) ze względu na różny sposób ukrycia kodu randomizacji oraz odmienne parametry służące stratyfikacji. Homogeniczność pozostałych parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką.

Analizie poddano także homogeniczność wyników dla grup kontrolnych z obydwu badań. Porównując mediany czasu przeżycia całkowitego (także analiza wrażliwości i analiza w podgrupach) zaobserwowano niewielkie rozbieżności pomiędzy grupami BSC

w badaniach *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*. Stwierdzono tym samym, że wyniki dla grup kontrolnych są homogeniczne. W przypadku oceny jakości życia analiza może być obarczona błędem z powodu rozbieżności w okresach obserwacji, wykazano ponadto rozbieżności między grupami kontrolnymi dla tego punktu końcowego.

Natomiast w przypadku median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (także w podgrupach) różnice były większe – znacznie dłuższy czas wolny od progresji choroby obserwowano wśród chorych w grupie BSC w badaniu *COU-AA-301*. Największe rozbieżności odnotowano w przypadku czasu wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA dla populacji ITT oraz w podgrupie chorych w wieku co najmniej 75 lat. W związku z tym chorzy przyjmujący BSC w badaniu *AFFIRM* byli przypuszczalnie w gorszym stanie zdrowia, niż chorzy w badaniu *COU-AA-301*. Podobną zależność można zaobserwować w przypadku czasu wolnego od zdarzeń kostnych, co potwierdza przypuszczenie, że chorzy w badaniu *AFFIRM* byli bardziej obciążeni chorobą. Rozbieżności między grupami kontrolnymi odnotowano także dla częstości występowania zdarzeń kostnych.

W większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano rozbieżności między grupami kontrolnymi w analizowanych badaniach. W kilku przypadkach odnotowano jednak rozbieżności, najniższą homogeniczność stwierdzono dla zdarzeń o nasileniu innym niż ciężkie, takich jak zmęczenie oraz ból kostny.

Szczegółowa ocena homogeniczności badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 13). Natomiast szczegółowa ocena homogeniczności wyników w grupach kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w kolejnej tabeli (Tabela 14).

Tabela 13.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne	
		<i>AFFIRM</i>		<i>COU-AA-301</i>						
		Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (ABI)	Grupa kontrolna (BSC)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	800	399	797	398	n/d	n/d	TAK	TAK	
	Wiek mediana (zakres) [lata]	69 (41-92)	69 (49-89)	69 (42-95)	69 (39-90)	0 (n/d)	0 (n/d)	TAK	TAK	
	Wiek ≥ 75, n (%)	199 (24,9)	104 (26,1)	220 (27,6)	111 (27,9)*	-0,03 (-0,07; 0,02)	-0,02 (-0,08; 0,04)	TAK	TAK	
	Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	360 (49,6)	175 (47,6)	341 (48,9)**	161 (46,0)***	-0,04 (-0,09; 0,01)	-0,02 (-0,09; 0,05)	TAK	TAK
		>7	366 (50,4)	193 (52,4)	356 (51,1)**	189 (54,0)***	-0,05 (-0,10; -0,003)	-0,06 (-0,13; 0,02)	NIE	TAK
	Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	730 (91,3)	367 (92,0)	715 (89,7)	353 (88,7)	0,02 (-0,01; 0,04)	0,03 (-0,01; 0,07)	TAK	TAK
		2	70 (8,8)	32 (8,0)	82 (10,3)	45 (11,3)	-0,02 (-0,04; 0,01)	-0,03 (-0,07; 0,01)	TAK	TAK
	Liczba cykli chemioterapii przed badaniem, n (%)	1	579 (72,4)	296 (74,2)	558 (70,0)	275 (69,1)	0,02 (-0,02; 0,07)	0,05 (-0,01; 0,11)	TAK	TAK
		2	196 (24,5)	95 (23,8)	239 (30,0)	123 (30,9)	-0,05 (-0,10; -0,01)	-0,07 (-0,13; -0,01)	NIE	NIE
		≥3	25 (3,1)	8 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,03 (0,02; 0,04)	0,02 (0,01; 0,03)	NIE	NIE
Radioterapia, n (%)	571 (71,4)	287 (71,9)	570 (71,5)	285 (71,6)	-0,001 (-0,05; 0,04)	0,003 (-0,06; 0,07)	TAK	TAK		

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		AFFIRM		COU-AA-301					
		Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (ABI)	Grupa kontrolna (BSC)				
	Stężenie hemoglobiny na początku badania, mediana (zakres) [g/dl]	12 (6,3-15,6) [#]	12 (6,8-17,1) ^{##}	11,8 (7,3-16,1) ^{###}	11,8 (7,2-16,5) ^a	0,2 (n/d)	0,2 (n/d)	TAK	TAK
	Stężenie PSA na początku badania, mediana (zakres) [ng/ml]	107,7 (0,2-11 794,1)	128,3 (0,0-19 000,0)	128,8 (0,4-9 253,0) ^{aa}	137,7 (0,6-10 114,0) ^{aaa}	-21,1	-9,4	NIE	NIE
	Zasięg choroby: płuca, n (%)	122 (15,4)	59 (14,8)	103 (12,9)	45 (11,3)	0,02 (-0,01; 0,06)	0,03 (-0,01; 0,08)	TAK	TAK
Interwencja oraz komparator		ENZ 160 mg/dobę p.o. (kapsułki, raz dziennie 4 kapsułki)	BSC p.o. (PLC, kapsułki, raz dziennie 4 kapsułki)	ABI 1g/dobę p.o. (raz dziennie 4 tabletki)	BSC p.o. (PLC, raz dziennie 4 tabletki)				
		Dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów 5 mg p.o. 2 x na dobę; dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.		Chorzy stosowali prednizon 5 mg p.o. 2 x na dobę; dopuszczalne było stosowanie analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu.		n/d	n/d	n/d	Średnia

Cecha	Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	AFFIRM		COU-AA-301					
	Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (ABI)	Grupa kontrolna (BSC)				
Punkty końcowe	Czas przeżycia całkowitego (OS) – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Wysoka	
	Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – definicje spójne, znaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu <i>AFFIRM</i> i 20,2 m-ca w badaniu <i>COU-AA-301</i>)				n/d	n/d	Średnia	
	Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – nieznaczne różnice w definicjach (różnice dotyczą części definicji: w badaniu <i>AFFIRM</i> wymagano udokumentowanego całkowitego wzrostu o co najmniej 2 ng/ml ponad najniższą uzyskaną wartość, a w badaniu <i>COU-AA-301</i> o co najmniej 5 ng/ml ponad wartość początkową lub najniższą uzyskaną wartość), dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Średnia	
	Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) – nieznaczne różnice w definicjach (w badaniu <i>AFFIRM</i> progresję oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu <i>COU-AA-301</i> progresję oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST – modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmiany główne), dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Średnia	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA – definicje spójne, nieznaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu <i>AFFIRM</i> i 12,8 m-ca w badaniu <i>COU-AA-301</i>)				n/d	n/d	Wysoka	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich – nieznaczne różnice w definicjach (w badaniu <i>AFFIRM</i> : częściową odpowiedź dla zmian głównych definiowano jako co najmniej 20% redukcję sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym - punktem odniesienia była najmniejsza zmiana zarejestrowana od początku badania, odpowiedź oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu <i>COU-AA-301</i> częściową odpowiedź dla zmian głównych definiowano jako co najmniej 30% redukcję sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym, odpowiedź oceniano za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST), nieznaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu <i>AFFIRM</i> i 12,8 m-ca w badaniu <i>COU-AA-301</i>)				n/d	n/d	Średnia	

Cecha	Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	AFFIRM		COU-AA-301					
	Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (ABI)	Grupa kontrolna (BSC)				
	Nasilenie bólu – w badaniu <i>AFFIRM</i> oceniano po 13 tygodniach, natomiast w badaniu <i>COU-AA-301</i> po 12,8 miesiąca (znaczna rozbieżność)				n/d	n/d	n/d (odstąpiono od porównania pośredniego)	
	Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Wysoka	
	Częstość występowania zdarzeń kostnych – definicje spójne, znaczna rozbieżność w okresach obserwacji (w badaniu <i>AFFIRM</i> w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC) i w badaniu <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-ca)				n/d	n/d	Średnia	
	Profil bezpieczeństwa – nieznaczne różnice w definicjach (stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 w badaniu <i>AFFIRM</i> lub 3,0 w badaniu <i>COU-AA-301</i>), nieznaczne różnice w czasie raportowania zdarzeń (w obydwu badaniach zdarzenia analizowano od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki jednak w przypadku badania <i>AFFIRM</i> dodatkowo: lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii nowotworowej – w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze)				n/d	n/d	Średnia	

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		AFFIRM		COU-AA-301					
		Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (BSC)	Grupa badana (ABI)	Grupa kontrolna (BSC)				
Metodyka badania	Randomizacja	<p>Tak, randomizacja blokowa (chorzy przydzielani do 2 grup ENZ vs BSC (2:1)). wykonana za pomocą IVRS (ang. <i>Interactive Voice Recognition System</i>, interaktywny system rozpoznania mowy) ze stratyfikacją wg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniku w skali sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>: 0 lub 1 vs 2); ⊗ nasilenia bólu w kwestionariuszu BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>: 0-3 vs 4-10). 		<p>Tak, chorych poddawano randomizacji blokowej 2:1 (ABI vs BSC) za pomocą systemu IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i>, interaktywny system internetowy) ze stratyfikacją wg:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniku w skali sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2); ⊗ nasilenia bólu w kwestionariuszu BPI-SF (0-3 vs 4-10); ⊗ liczba cykli chemioterapii (1 vs 2); ⊗ rodzaju dowodu progresji raka gruczołu krokowego (tylko wzrost stężenia PSA vs progresja choroby ustalona metodą radiograficzną). 		n/d	n/d	Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	
	Liczba ośrodków	156 (15 krajów)		147 (13 krajów)		n/d	n/d	Wysoka	
	Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		n/d	n/d	Wysoka	

* wynik dla N=397; ** wynik dla N=697; *** wynik dla N=350; # wynik dla N=799; ## wynik dla N=399; ### wynik dla N=779; ^a wynik dla N=389; ^{aa} wynik dla N=788; ^{aaa} wynik dla N=393;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 14.
Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	BSC		BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P						
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja ITT	38 (14,4)	264	87 (31,9)	273	-0,17 (-0,24; -0,11)	NIE
Odpowiedź na leczenie						
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 12,8 m-cy) Populacja ITT	5 (1,5)	330	22 (5,5)	398	-0,04 (-0,07; -0,01)	NIE
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 12,8 m-cy) Populacja ITT	8 (3,8)	208	11 (2,8)	398	0,01 (-0,02; 0,04)	TAK
Zdarzenia kostne						
Zdarzenia kostne (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja ITT	160 (40,1)	399	98 (24,6)	398	0,15 (0,09; 0,22)	NIE

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	BSC		BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane ogółem (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>COU-AA-301</i> 4,6 m-cy)						
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	390 (97,7)	399	390 (99,0)	394	-0,01 (-0,03; 0,01)	TAK
Zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia)	212 (53,1)	399	240 (60,9)	394	-0,08 (-0,15; -0,01)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	154 (38,6)	399	172 (43,7)	394	-0,05 (-0,12; 0,02)	TAK
Ciężkie zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia)	134 (33,6)	399	148 (37,6)	394	-0,04 (-0,11; 0,03)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	14 (3,5)	399	61 (15,5)	394	-0,12 (-0,16; -0,08)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>COU-AA-301</i> 4,6 m-cy)						
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	23 (5,8)	399	22 (5,6)	394	0,002 (-0,03; 0,03)	TAK
Ciężkie zakażenia dróg moczowych	5 (1,3)	399	4 (1,0)	394	0,002 (-0,01; 0,02)	TAK
Ciężkie zapalenie płuc	6 (1,5)	399	4 (1,0)	394	0,005 (-0,01; 0,02)	TAK
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	15 (3,8)	399	17 (4,3)	394	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK
Ciężka niedokrwistość	12 (3,0)	399	14 (3,6)	394	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem	33 (8,3)	399	34 (8,6)	394	-0,004 (-0,04; 0,04)	TAK
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego	15 (3,8)	399	17 (4,3)	394	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	10 (2,5)	399	18 (4,6)	394	-0,02 (-0,05; 0,01)	TAK
Ciężka zatorowość płucna	4 (1,0)	399	10 (2,5)	394	-0,02 (-0,03; 0,003)	TAK
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	22 (5,5)	399	26 (6,6)	394	-0,01 (-0,04; 0,02)	TAK
Ciężkie wymioty	8 (2,0)	399	9 (2,3)	394	-0,003 (-0,02; 0,02)	TAK

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	BSC		BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	17 (4,3)	399	39 (9,9)	394	-0,06 (-0,09; -0,02)	NIE
Ciężki ból kostny	4 (1,0)	399	13 (3,3)	394	-0,02 (-0,04; -0,003)	NIE
Ciężki ból pleców	7 (1,8)	399	11 (2,8)	394	-0,01 (-0,03; 0,01)	TAK
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	23 (5,8)	399	26 (6,6)	394	-0,01 (-0,04; 0,03)	TAK
Ciężki krwimocz	5 (1,3)	399	11 (2,8)	394	-0,02 (-0,03; 0,004)	TAK
Ciężkie zatrzymanie moczu	8 (2,0)	399	5 (1,3)	394	0,01 (-0,01; 0,03)	TAK
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	25 (6,3)	399	30 (7,6)	394	-0,01 (-0,05; 0,02)	TAK
Ciężka gorączka	5 (1,3)	399	9 (2,3)	394	-0,01 (-0,03; 0,01)	TAK
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA inne niż ciężkie (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>COU-AA-301</i> 4,6 m-cy)						
Zakażenia dróg moczowych	28 (7,0)	399	29 (7,4)	394	-0,003 (-0,04; 0,03)	TAK
Niedokrwistość	76 (19,0)	399	110 (27,9)	394	-0,09 (-0,15; -0,03)	NIE
Nadciśnienie	11 (2,8)	399	32 (8,1)	394	-0,05 (-0,09; -0,02)	NIE
Duszność	39 (9,8)	399	49 (12,4)	394	-0,03 (-0,07; 0,02)	TAK
Biegunka	70 (17,5)	399	58 (14,7)	394	0,03 (-0,02; 0,08)	TAK
Biegunka (minimum 3. stopień nasilenia)	1 (0,3)	399	5 (1,3)	394	-0,01 (-0,02; 0,002)	TAK
Ból brzucha	23 (5,8)	399	47 (11,9)	394	-0,06 (-0,10; -0,02)	NIE
Nudności	167 (41,9)	399	130 (33,0)	394	0,09 (0,02; 0,16)	NIE
Wymioty	88 (22,1)	399	101 (25,6)	394	-0,04 (-0,10; 0,02)	TAK
Zaparcia	110 (27,6)	399	126 (32,0)	394	-0,04 (-0,11; 0,02)	TAK
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	6 (1,5)	399	35 (8,9)	394	-0,07 (-0,10; -0,04)	NIE

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	BSC		BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Zaburzenia funkcjonowania wątroby (minimum 3. stopień nasilenia)	3 (0,8)	399	14 (3,6)	394	-0,03 (-0,05; -0,01)	NIE
Artralgia	69 (17,3)	399	95 (24,1)	394	-0,07 (-0,12; -0,01)	NIE
Ból kończyn	65 (16,3)	399	82 (20,8)	394	-0,05 (-0,10; 0,01)	TAK
Ból kostny	61 (15,3)	399	117 (29,7)	394	-0,14 (-0,20; -0,09)	NIE
Ból pleców	96 (24,1)	399	141 (35,8)	394	-0,12 (-0,18; -0,05)	NIE
Krwimocz	18 (4,5)	399	34 (8,6)	394	-0,04 (-0,08; -0,01)	NIE
Gorączka	28 (7,0)	399	36 (9,1)	394	-0,02 (-0,06; 0,02)	TAK
Obrzęk obwodowy	53 (13,3)	399	75 (19,0)	394	-0,06 (-0,11; -0,01)	NIE
Oslabienie	67 (16,8)	399	54 (13,7)	394	0,03 (-0,02; 0,08)	TAK
Zmęczenie	116 (29,1)	399	174 (44,2)	394	-0,15 (-0,22; -0,08)	NIE
Zmęczenie (minimum 3. stopień nasilenia)	29 (7,3)	399	41 (10,4)	394	-0,03 (-0,07; 0,01)	TAK

Źródło: opracowanie własne

7.10. Ocena skuteczności enzalutamidu względem BSC

Porównanie ENZ względem BSC zostało przedstawione na podstawie porównania bezpośredniego w związku z tym przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż BSC nie jest komparatorem.

Skuteczność enzalutamidu względem BSC została oceniona na podstawie badania *AFFIRM* względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS);
 - ⊗ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
 - ⊗ częstość występowania zgonów z uwzględnieniem przyczyny zgonu;
- ⊗ ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P;
- ⊗ progresja choroby;
 - ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
 - ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊗ wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach;
- ⊗ nasilenie bólu;
- ⊗ zdarzenia kostne:
 - ⊗ czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń kostnych, w tym analiza w podgrupach.

Z każdego z odnalezionych dokumentów uwzględniano jedynie najdłuższy okres obserwacji, chyba że krótszy okres umożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego, wówczas uwzględniano także krótszy.

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenzonego zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto o wykres osi czasu przedstawiony na krzywych przeżycia i progresji. Brak jednak dokładnych danych do potwierdzenia tego faktu.

W przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia całkowitego, czyli czasu do negatywnego zdarzenia (zgonu), wartość poniżej 1 oraz przedział ufności niezawierający 1 świadczy o przewadze ENZ nad BSC.

Przykładowo dla czasu przeżycia całkowitego (dane dla 734 zgonów) parametr HR wyniósł 0,696 (95% CI: 0,599; 0,809) i oznacza, że podanie chorym ENZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu (o 30,4%) w porównaniu z zastosowaniem BSC.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako różnicę na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik.

Np., dla czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia parametr MD wynosi 5,3, oznacza to, że w grupie otrzymującej ENZ czas do wystąpienia negatywnego zdarzenia jest dłuższy o 5,3 miesiąca. Istotność statystyczna została oceniona na podstawie p-wartości przedstawionej w badaniu.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P), gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P parametr OR wyniósł 4,33 (95% CI: 2,97; 6,31), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych enzalutamidem jest 4,33 razy większa niż w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,28 (95% CI: 0,22; 0,33), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 28% większe

w grupie leczonej ENZ niż w grupie otrzymującej BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 4; 5), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu ENZ zamiast zastosować BSC, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie 14,4 miesiąca. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji, co oznacza, że ENZ ma duży wpływ na poprawę jakości życia chorych, ocenianą na podstawie kwestionariusza FACT-P.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P) wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla wystąpienia objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P parametr OR wyniósł 0,60 (95% CI: 0,45; 0,80) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej enzalutamidem stanowi 60% tej szansy w grupie przyjmującej BSC.

Wartość parametru RD wynosiła -0,13 (95% CI: -0,20; -0,06), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 13% niższe w grupie leczonej ENZ niż w grupie otrzymującej BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 8 (95% CI: 5; 17), co oznacza, że należy podać 8 chorym ENZ zamiast BSC, aby uniknąć jednego przypadku pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w czasie 14,4 miesiąca. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, HR, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.10.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego przedstawiono dla wszystkich odnalezionych danych, czyli danych dla 520 zgonów, następnie 576 i 645 zgonów. Przedstawiono wyniki także dla

734 zgonów, należy jednak zaznaczyć, że ten wynik uzyskano na podstawie danych, gdzie 22 chorych z grupy BSC rozpoczęło terapię enzalutamidem (ang. *cross – over*). Najbardziej wiarygodnym jest więc wynik dla 645 zgonów. Zarówno wyniki wstępne jak i późniejsze świadczą o statystycznie istotnej przewadze enzalutamidu nad BSC, wyniki zostały szczegółowo zestawione w poniższej tabeli (Tabela 15).

Skuteczność ENZ względem BSC została potwierdzona także w analizach wrażliwości przedstawionych w poniższej tabeli (Tabela 15).

Różnica czasu przeżycia całkowitego między ENZ i BSC jest nie tylko istotna statystycznie, ale także klinicznie (na podstawie analizy uzyskanych wyników oraz danych literaturowych w opinii analityków zmiana ta może zostać uznana za istotną klinicznie, szczegółowy opis znajduje się w tabeli powyżej, Rozdział 7.9.1, Tabela 12).

Kolejna tabela (Tabela 16) przedstawia analizę czasu przeżycia całkowitego w podgrupach. W przypadku większości podgrup wykazano przewagę ENZ nad BSC, jednak w części przypadków nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między analizowanymi grupami. Podgrupy, w których nie stwierdzono różnic to: chorzy ze stanem sprawności 2, chorzy z przerzutami do wątroby lub płuc, chorzy, którzy przyjęli wcześniej co najmniej 2 cykle chemioterapii, chorzy, których czas trwania terapii docetakselem wynosił 4,4-7,2 m-ca oraz u których czas trwania terapii analogami LHRH wynosił 12,0-26,9 m-cy, chorzy, u których odnotowano występowanie chorób wątroby lub płuc na początku badania, chorzy, u których stężenie PSA na początku badania wyniosło poniżej 40,2 ng/ml oraz powyżej 406,2 ng/ml.

Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS w podgrupach są ponadto w większości przypadków istotne klinicznie z wyjątkiem podgrup chorych z: przerzutami do płuc oraz z obecnością choroby trzewnej (wątroby lub płuc).

Tabela 15.
Czas przeżycia całkowitego (OS) z uwzględnieniem analizy wrażliwości na podstawie badania *AFFIRM* dane estymowane

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce]								
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012, ASCO 2012)	Populacja ITT (dane dla 520 zgonów)	18,4 (17,3; n/o ²⁸)	800	13,6 (11,3; 15,8)	399	4,8	0,631 (0,529; 0,752)	TAK p=0,0001 ***, ##
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Populacja ITT (dane dla 576 zgonów)	17,8 (16,7; 18,8)	800	13,3 (11,2; 14,1)	399	4,5	0,62** (0,52; 0,73)	TAK
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	Populacja ITT (dane dla 645 zgonów)	b/d	800	b/d	399	4,8	0,672 (0,573; 0,788)	TAK
	Populacja ITT (dane dla 734 zgonów)#	b/d	800	b/d	399	4,9	0,696 (0,599; 0,809)	TAK
Analiza wrażliwości OS								
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	Analiza wieloczynnikowa OS wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania*	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,58 (0,49; 0,70)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Analiza OS z wykluczeniem chorych, którzy istotnie naruszyli protokół badania	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,67 (0,55; 0,81)	TAK p<0,0001 ***
	Analiza OS z wykluczeniem chorych, którzy zakończyli udział w badaniu wyłącznie z powodu progresji choroby	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,59 (0,49; 0,70)	TAK p<0,0001 ***

²⁸ nie osiągnięto

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Analiza OS z uwzględnieniem danych od pierwszej dawki docetakselu	43 (40; 50)	b/d	34 (29; 38)	b/d	9	0,67 (0,6; 0,8)	TAK
	Analiza OS z uwzględnieniem danych od ostatniej dawki docetakselu	35 (30; 36)	b/d	23 (19; 27)	b/d	12	0,67 (0,5; 0,8)	TAK

*odnotowano istotną statystycznie korelację między uwzględnionymi czynnikami, $p < 0,001$; w analizie uwzględniono czynniki prognostyczne, względem których odnotowano istotne różnice między grupami ($p < 0,25$): wynik w ECOG (0 lub 1 vs 2), nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach (<4 vs ≥ 4), rodzaj progresji (oceniana tylko na podstawie PSA vs radiograficzna), choroba trzewna na początku badania (nie vs tak), poziom hemoglobiny na początku badania (wzrost o 1 g/l), poziom fosfatazy zasadowej w surowicy na początku badania (wzrost o 1 U/l); czynnikami prognostycznymi dla których nie odnotowano istotnych różnic są: wiek (<65 lat vs ≥ 65 lat), region geograficzny (Ameryka Północna vs pozostałe regiony), liczba wcześniej przyjmowanych linii chemioterapii (1 vs 2), poziom dehydrogenazy mleczanowej na początku badania (wzrost o 1 U/l), stężenie PSA na początku badania (wzrost o 1 ng/ml)

**w dokumencie EMA 2013 zostały przedstawione wartości do 3. miejsca po przecinku (HR=0,620, 95% CI: 0,525; 0,733), [REDACTED]

***dane z badania

#w czasie, w którym zaraportowano 734 zgony, 22 chorych z grupy BSC rozpoczęło terapię enzalutamidem

##p-wartość została obliczona na podstawie testu *log-rank* stratyfikowanego względem wyniku w ECOG (0-1 vs. 2) i średniego nasilenia bólu ocenianego na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach (<4 vs ≥ 4)

Źródło: opracowanie własne

Tabela 16.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – analizy w podgrupach na podstawie badania *AFFIRM* dane estymowane

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Analiza OS w podgrupach									
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Chorzy, u których zredukowano lub opóźniono podanie kolejnej dawki leku	12,9 (b/d)	115	9,4 (b/d)	72	3,5	0,569 (0,379; 0,955)	TAK	
	Chorzy, u których nie stwierdzono progresji PSA w czasie 3 miesięcy	n/o (15,4; b/d)	634	13,4 (10,1; 16,5)	174	b/d	0,55 (0,43; 0,72)	TAK p<0,0001*	
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	Wiek	<65 lat	b/d	232	12,4 (b/d)	130	b/d	0,63 (0,46; 0,87)	TAK
		≥65 lat	18,4 (b/d)	568	13,9 (b/d)	269	4,5	0,63 (0,51; 0,78)	TAK
<i>AFFIRM</i> (Sternberg 2013)	Wiek	<75 lat	n/o (17,3; n/o)	601	13,6 (11,0; 15,5)	295	b/d	0,633 (0,516; 0,777)	TAK p<0,0001*
		≥75 lat	18,2 (15,4; n/o)	199	13,3 (9,8; 17,6)	104	4,9	0,606 (0,427; 0,858)	TAK p=0,0044*
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	Wynik ECOG na początku badania	0-1	b/d	730	14,2 (b/d)	367	b/d	0,62 (0,52; 0,75)	TAK
		2	10,5 (b/d)	70	7,2 (b/d)	32	3,3	0,65 (0,39; 1,07)	NIE
	Średnie nasilenie bólu w BPI-SF (pytanie nr 3)	<4	b/d	574	16,2 (b/d)	284	b/d	0,59 (0,47; 0,74)	TAK
		≥4	12,4 (b/d)	226	9,1 (b/d)	115	3,3	0,71 (0,54; 0,94)	TAK
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	Klasyfikacja patomorfologicz-	≤7	18,4 (b/d)	360	14,8 (b/d)	175	3,6	0,67 (0,51; 0,88)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	na raka gruczołu krokowego wg systemu Gleasona	≥8	18,2 (b/d)	366	11,3 (b/d)	193	6,9	0,60 (0,47; 0,76)	TAK
AFFIRM (Loriot 2013)	Obecność przerzutów	Do wątroby	9,0 (6,4; 10,7)	92	5,7 (4,2; 9,5)	34	3,3	0,697 (0,436; 1,114)	NIE
		Do płuc	16,5 (12,5; n/o)	122	10,4 (8,1; n/o)	59	6,1	0,760 (0,493; 1,172)	NIE
AFFIRM (EMA 2013)	Region geograficzny	Europa	b/d	461	16,2 (b/d)	223	b/d	0,64 (0,50; 0,82)	TAK
		Ameryka Północna	17,4 (b/d)	263	12,3 (b/d)	132	5,1	0,63 (0,47; 0,83)	TAK
		Pozostałe regiony	b/d	76	14,4 (b/d)	44	b/d	0,64 (0,51; 0,80)	TAK
AFFIRM (Scher 2013b)	Przyjmowanie kortykosteroidów	Tak	12,8 (11,4; 14,6)	381	9,6 (8,0; 10,6)	178	3,2	0,685 (0,55; 0,86)	TAK p=0,001*
		Nie	n/o	419	18,8 (15,5; n/o)	221	b/d	0,50 (0,38; 0,67)	TAK p<0,001*
AFFIRM (Scher 2012)	Liczba terapii hormonalnych (przed badaniem)	≤2	18,8 (b/d)	b/d	11,2 (b/d)	b/d	7,6	0,59 (0,46; 0,75)	TAK
		>2	18,3 (b/d)	b/d	14,7 (b/d)	b/d	4,1	0,68 (0,53; 0,88)	TAK
	Liczba cykli chemioterapii (przed badaniem)	1	b/d	579	14,2 (b/d)	296	b/d	0,59 (0,48; 0,73)	TAK
		≥2	15,9 (b/d)	221	12,3 (b/d)	103	3,6	0,74 (0,54; 1,03)	NIE
AFFIRM (de Bono)	Czas trwania poprzedniej	≤4,4	18,2 (b/d)	256	9,7 (b/d)	134	8,5	0,53 (0,40; 0,71)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
2013)	terapii (docetaksel) [m-ce]	4,4-7,2	18,8 (b/d)	286	15,5 (b/d)	116	3,3	0,73 (0,53; 1,02)	NIE
		>7,2	18,4 (b/d)	258	14,4 (b/d)	149	4,0	0,67 (0,50; 0,90)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce]	≤24,2	15,4 (b/d)	263	9,4 (b/d)	125	6,0	0,54 (0,40; 0,71)	TAK
		24,2-59,3	n/o	266	13,9 (b/d)	125	b/d	0,68 (0,50; 0,92)	TAK
		>59,3	n/o	257	n/o	142	b/d	0,66 (0,47; 0,93)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce]	<12,0	15,4 (b/d)	168	9,1 (b/d)	76	6,3	0,49 (0,34; 0,70)	TAK
		12,0-26,9	n/o	164	14,7 (b/d)	81	b/d	0,69 (0,47; 1,01)**	NIE
		>26,9	n/o	171	15,5 (b/d)	75	b/d	0,54 (0,35; 0,82)***	TAK
	AFFIRM (Scher 2012)	Rodzaj progresji	Ocena tylko na podstawie stężenia PSA	b/d	326	19,5 (b/d)	164	b/d	0,62 (0,46; 0,83)
Radiograficzna±PSA			17,3 (b/d)	470	13,0 (b/d)	234	4,3	0,64 (0,52; 0,80)	TAK
Liczba zmian kostnych		≤20	b/d	b/d	16,2 (b/d)	b/d	b/d	0,59 (0,46; 0,75)	TAK
		>20	13,1 (b/d)	302	9,5 (b/d)	151	3,6	0,67 (0,52; 0,87)	TAK
AFFIRM (EMA 2013)	Choroba trzewna (wątroby lub płuc) na początku badania	Nie	b/d	604	14,2 (b/d)	317	b/d	0,56 (0,46; 0,69)	TAK
		Tak	13,4 (b/d)	196	9,5 (b/d)	82	3,9	0,78 (0,56; 1,09)	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Stężenie PSA (mediana: ENZ=107,7; BSC=128,3) [ng/ml]	≤mediana	b/d	412	19,2 (b/d)	188	b/d	0,67 (0,50; 0,89)	TAK
		>mediana	15,3 (b/d)	388	10,3 (b/d)	211	5,0	0,62 (0,50; 0,78)	TAK
AFFIRM (Saad 2013)	Stężenie PSA [ng/ml]	<40,2	n/o	b/d	19,2 (15,8; n/o)	b/d	b/d	0,55 (0,36; 0,85)	TAK
		40,2 do <111,2	18,8 (17,0; n/o)	b/d	16,2 (10,4; n/o)	b/d	2,6	0,69 (0,47; 1,02)	NIE
		111,2 do <406,2	15,4 (13,0; n/o)	b/d	10,9 (9,5; 14,4)	b/d	4,5	0,73 (0,53; 1,01)	NIE
		≥406,2	14,7 (12,3; 17,4)	b/d	9,5 (6,8; 11,3)	b/d	5,2	0,53 (0,39; 0,73)	TAK
AFFIRM (EMA 2013)	Stężenie LDH	≤mediana	b/d	411	19,2 (b/d)	192	b/d	0,63 (0,46; 0,86)	TAK
		>mediana	12,4 (b/d)	389	8,5 (b/d)	205	3,9	0,61 (0,50; 0,76)	TAK
	Poziom hemoglobiny	≤mediana	13,0 (b/d)	409	9,5 (b/d)	202	3,5	0,68 (0,55; 0,85)	TAK
		>mediana	b/d	390	19,2 (b/d)	197	b/d	0,50 (0,37; 0,68)	TAK

*dane z badania;

**w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,68 (95% CI: 0,46; 1,01), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

***w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,56 (95% CI: 0,37; 0,85), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zgonów ze względu na przyczynę (całkowita częstość zgonów została wyrażona powyżej w parametrze OS). Odnotowano, iż odsetek zgonów z powodu progresji choroby jest statystycznie istotnie niższy w grupie przyjmującej ENZ w porównaniu z grupą leczoną BSC, przy uwzględnieniu danych zarówno dla 520 jak i 645 zgonów. W opinii analityków różnice między grupami prawdopodobnie są także istotne klinicznie. W pozostałych przypadkach nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Tabela 17

Częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby, innych powodów lub nieznanymi na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 14,4 m-ca

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zgony									
Dane dla 520 zgonów									
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	Zgony z powodu progresji choroby	274 (34,3)	800	192 (48,1)	399	0,56 (0,44; 0,72)	-0,14 (-0,20; -0,08)	8 (5; 13)	TAK
	Zgony z innych powodów	22 (2,8)	800	13 (3,3)	399	0,84 (0,42; 1,68)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	Zgony z nieznanymi powodów	12 (1,5)	800	7 (1,8)	399	0,85 (0,33; 2,18)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Dane dla 645 zgonów									
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)**	Zgony z powodu progresji choroby	348 (43,5)	800	219 (54,9)	399	0,63 (0,50; 0,81)	-0,11 (-0,17; -0,05)	10 (6; 20)	TAK
	Zgony z innych powodów	27 (3,4)	800	19 (4,8)	399	0,70 (0,38; 1,27)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	Zgony z nieznanymi powodów	23 (2,9)	800	9 (2,3)	399	1,28 (0,59; 2,80)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

*dane raportowane w okresie wcześniejszym niż styczeń 2012, dokładna data nie była jednak dostępna

**dane raportowane do stycznia 2012

Źródło: opracowanie własne

7.10.2. Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)

Stosowanie ENZ zamiast BSC wiąże się z poprawą jakości życia. Wykazano także, że w grupie stosującej ENZ u mniejszego odsetka niż w grupie BSC występowały objawy pogorszenia jakości życia. Pomiary wykonywano za pomocą kwestionariusza FACT-P. Przedstawione w poniższej tabeli wyniki świadczą o statystycznie istotnej różnicy między grupami na korzyść enzalutamidu. W opinii analityków różnica między grupami wydaje się być klinicznie istotna.

Tabela 18

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 14,4 miesiąca

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P									
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	284 (42,1)*	674	38 (14,4)*	264	4,33 (2,97; 6,31)	0,28 (0,22; 0,33)	4 (4; 5)	TAK p<0,001**
Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P									
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	315 (46,7)*	674	157 (59,5)*	264	0,60 (0,45; 0,80)	-0,13 (-0,20; -0,06)	8 (5; 17)	TAK p=0,001**

*odsetki przedstawione w badaniu przeliczono na liczbę chorych, a następnie z uzyskanych liczb ponownie obliczono odsetki – przedstawione odsetki chorych nie są spójne z odsetkami przedstawionymi w badaniu

**dane z badania

Źródło: opracowanie własne

Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P był statystycznie istotnie dłuższy w grupie przyjmującej ENZ niż w grupie leczonej BSC. W opinii analityków różnice między grupami najprawdopodobniej są klinicznie istotne.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19

Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 14,4 m-ca

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P							
<i>AFFIRM</i> (Miller 2013)	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	9,0 (b/d)	674	3,7 (b/d)	264	5,3	TAK p<0,001 *

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

Wynik całkowity w kwestionariuszu FACT-P jak i wynik w częściach dotyczących sprawności fizycznej i funkcjonowania uległ znacznie mniejszemu obniżeniu w grupie ENZ niż w grupie BSC. W częściach kwestionariusza dotyczących funkcjonowania w społeczeństwie/rodzynie oraz oceny emocjonalnej w grupie ENZ odnotowano poprawę jakości życia, natomiast w grupie BSC obniżenie jakości życia. Wszystkie różnice między grupami świadczą o istotnej statystycznie przewadze ENZ nad BSC.

Minimalna istotna klinicznie różnica w kwestionariuszu FACT-P wynosi: 2-5 dla części dotyczącej raka gruczołu krokowego oraz 6-13 dla wyniku całkowitego. Na podstawie analizy uzyskanych wyników oraz danych literaturowych w opinii analityków różnice między grupami odnośnie wyniku całkowitego oraz wyniku dotyczącego raka gruczołu krokowego mogą zostać uznane za istotne klinicznie, szczegóły znajdują się w tabeli powyżej, Rozdział 7.9.1, Tabela 12.

Wyniki zostały szczegółowo przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 20
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania AFFIRM w czasie 14,4 m-ca

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD (SE)	IS
		Średnia (SE ²⁹)	N	Średnia (SE)	N		
FACT-P, wynik całkowity (zmiana)							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,11 (0,56)	674	-10,39 (1,01)	264	10,28 (1,16)	TAK p<0,001*
FACT-P, sprawność fizyczna (zmiana)							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,84 (0,17)	674	-3,09 (0,30)	264	2,25 (0,34)	TAK p<0,001*
FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (zmiana)							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	0,04 (0,12)	674	-0,51 (0,21)	264	0,55 (0,24)	TAK p=0,02*
FACT-P, ocena emocjonalna (zmiana)							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	0,10 (0,15)	674	-1,37 (0,23)	264	1,47 (0,24)	TAK p<0,001*
FACT-P, funkcjonowanie (zmiana)							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,38 (0,15)	674	-2,45 (0,28)	264	2,07 (0,32)	TAK p<0,001*
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego (zmiana)							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	0,07 (0,26)	674	-3,12 (0,40)	264	3,19 (0,42)	TAK p<0,001*

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

²⁹ ang. *Standard Error*, błąd standardowy

7.10.3. Progresja choroby

Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej za pomocą stężenia PSA był statystycznie istotnie dłuższy w grupie przyjmującej ENZ. Przewaga enzalutamidu nad BSC została potwierdzona w analizie wrażliwości oraz w analizie w podgrupach.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej za pomocą badania radiograficznego (rPFS) także był statystycznie istotnie dłuższy u chorych leczonych enzalutamidem. Analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach podtrzymują wynik uzyskany dla populacji ITT (jedynie w podgrupie chorych z obecnością przerzutów do wątroby nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami).

W opinii analityków uzyskane różnice między grupami prawdopodobnie można uznać także za istotne klinicznie.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 21

Ocena progresji choroby oceniana na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji ocenianej na podstawie stężenia PSA i rPFS na podstawie badania *AFFIRM* dane estymowane

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Wskaźniki progresji									
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012, ASCO 2012)	Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce]	8,3 (5,8; 8,3)	800	3,0 (2,9; 3,7)	399	5,3	0,248 (0,204; 0,303)	TAK p<0,0001*	
Analiza wrażliwości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA									
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce] (z wykluczeniem danych dla chorych, u których oceny progresji dokonano po rozpoczęciu nowej terapii)	8,3 (7,4; 8,3)	388	3,6 (2,9; 3,7)	177	4,7	0,294 (0,242; 0,356)	TAK p<0,0001*	
Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w podgrupach									
<i>AFFIRM</i> (Sternberg 2013)	Wiek	<75 lat	8,2 (5,7; 8,3)	601	3,1 (2,9; 3,7)	295	5,1	0,290 (0,232; 0,364)	TAK p<0,0001*
		≥75 lat	8,4 (8,2; 11,1)	199	2,9 (2,8; 3,0)	104	5,5	0,135 (0,086; 0,212)	TAK p<0,0001*
<i>AFFIRM</i> (Merseburger 2013)	Region geograficzny	Europa	8,2 (b/d)	461	3,0 (b/d)	223	5,2	0,28 (0,22; 0,36)	TAK
		Ameryka Północna	8,3 (b/d)	263	3,7 (b/d)	132	4,6	0,25 (0,17; 0,38)	TAK
<i>AFFIRM</i> (Scher 2013b)	Przyjmowanie kortykosteroidów	Tak	5,6 (4,7; 5,6)	381	3,1 (2,9; 3,7)	178	0,44 (0,33; 0,59)	TAK p<0,001*	

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Nie		8,6 (8,3; 11,1)	419	2,9 (2,9; 3,6)	221	5,7	0,145 (0,11; 0,19)	TAK p<0,001*
AFFIRM (Saad 2013)	Stężenie PSA [ng/ml]								
	<40,2		11,1 (8,3; 14,0)	b/d	2,9 (2,8; 3,0)	b/d	8,2	0,20 (0,14; 0,30)	TAK
	40,2 do <111,2		8,3 (5,6; 8,4)	b/d	3,1 (2,8; 3,7)	b/d	5,2	0,25 (0,17; 0,38)	TAK
	111,2 do <406,2		8,2 (5,6; 8,3)	b/d	2,9 (2,8; 3,7)	b/d	5,3	0,23 (0,15; 0,34)	TAK
	≥406,2		5,8 (5,6; 8,2)	b/d	3,7 (3,0; 4,6)	b/d	2,1	0,31 (0,20; 0,48)	TAK
Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce]									
AFFIRM (Scher 2012, ASCO 2012)	Populacja ITT		8,3 (8,2; 9,4)	800	2,9 (2,8; 3,4)	399	5,4	0,404 (0,350; 0,466)	TAK p<0,0001*
Analiza wrażliwości rPFS									
AFFIRM (FDA 2012)	Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce] (wynik po ponownej analizie punktu końcowego, z wykluczeniem 47% danych, które pierwotnie powinny być wykluczone)**		11,0 (10,8; 11,8)	291	5,6 (5,3; 5,7)	117***	5,4	0,40 (0,32; 0,50)	TAK p<0,0001*
AFFIRM (Scher 2013a)	rPFS z uwzględnieniem danych dla: potwierdzonej radiograficznie progresji; zgonów bez potwierdzonej radiograficznie progresji		11,0 (10,6; 11,1)	b/d	5,6 (5,5; 5,8)	b/d	5,4	0,42 (0,34; 0,53)	TAK p<0,0001*

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
	rPFS z uwzględnieniem danych dla: potwierdzonej radiograficznie progresji; potwierdzonej klinicznie progresji; zgonów bez potwierdzonej progresji	8,1 (7,0; 8,3)	b/d	2,8 (2,8; 2,8)	b/d	5,3	0,36 (0,32; 0,42)	TAK p<0,0001*	
	rPFS z uwzględnieniem danych dla: progresji na podstawie zmian kostnych; zdarzeń kostnych; zgonów bez potwierdzonych zdarzeń kostnych lub zgonów bez potwierdzonej progresji na podstawie zmian kostnych	8,9 (8,3; 10,1)	b/d	3,1 (2,8; 3,8)	b/d	5,8	0,41 (0,36; 0,48)	TAK p<0,0001*	
Analiza rPFS w podgrupach									
<i>AFFIRM</i> (Sternberg 2013)	Wiek	<75 lat	8,3 (8,0; 9,0)	601	2,9 (2,8; 3,8)	295	5,4	0,447 (0,379; 0,528)	TAK p<0,0001*
		≥75 lat	9,9 (8,2; 11,0)	199	2,8 (2,7; 4,2)	104	7,1	0,271 (0,201; 0,367)	TAK p<0,0001*
<i>AFFIRM</i> (Merseburger 2013)	Region geograficzny	Europa	8,5 (b/d)	461	2,9 (b/d)	223	5,6	0,38 (0,32; 0,47)	TAK
		Ameryka Północna	8,3 (b/d)	263	2,9 (b/d)	132	5,4	0,45 (0,35; 0,57)	TAK
<i>AFFIRM</i> (Loriot 2013)	Obecność przerzutów	Do wątroby	2,9 (2,8; 4,9)	92	2,8 (2,7; 3,2)	34	0,1	0,645 (0,413; 1,008)	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
		Do płuc	5,6 (5,3; 8,2)	122	2,8 (2,7; 2,9)	59	2,8	0,427 (0,298; 0,612)	TAK
AFFIRM (Scher 2013b)	Przyjmowanie kortykosteroidów	Tak	5,6 (5,5; 6,5)	381	2,9 (2,8; 3,5)	178	2,7	0,60 (0,49; 0,73)	TAK p<0,001*
		Nie	11,1 (10,8; 12,2)	419	3,0 (2,8; 4,9)	221	8,1	0,255 (0,21; 0,32)	TAK p<0,001*
AFFIRM (de Bono 2013)	Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-ce]	≤4,4	8,5 (b/d)	256	2,8 (b/d)	134	5,7	0,39 (0,31; 0,50)	TAK
		4,4-7,2	8,3 (b/d)	286	3,0 (b/d)	116	5,3	0,43 (0,33; 0,55)	TAK
		>7,2	8,3 (b/d)	258	2,8 (b/d)	149	5,5	0,40 (0,31; 0,51)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce]	≤24,2	5,8 (b/d)	263	2,9 (b/d)	125	2,9	0,49 (0,38; 0,62)	TAK
		24,2-59,3	8,3 (b/d)	266	2,8 (b/d)	125	5,5	0,37 (0,29; 0,47)	TAK
		>59,3	10,8 (b/d)	257	3,3 (b/d)	142	7,5	0,36 (0,28; 0,46)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce]	<12,0	5,7 (b/d)	168	2,8 (b/d)	76	2,9	0,44 (0,33; 0,60)	TAK
		12,0-26,9	8,3 (b/d)	165	2,8 (b/d)	81	5,5	0,42 (0,31; 0,58)#	TAK
		>26,9	11,0 (b/d)	174	3,0 (b/d)	79	8,0	0,33 (0,23; 0,46)##	TAK
AFFIRM (Saad 2013)	Stężenie PSA [ng/ml]	<40,2	10,9 (8,3; 13,5)	b/d	3,8 (2,8; 5,5)	b/d	7,1	0,38 (0,28; 0,52)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
		40,2 do <111,2	8,3 (8,0; 10,1)	b/d	3,2 (2,8; 5,5)	b/d	5,1	0,39 (0,28; 0,52)	TAK
		111,2 do <406,2	8,2 (5,6; 9,0)	b/d	2,8 (2,8; 3,0)	b/d	5,4	0,40 (0,30; 0,53)	TAK
		≥406,2	8,1 (5,9; 10,6)	b/d	2,8 (2,8; 4,0)	b/d	5,3	0,41 (0,31; 0,55)	TAK

*dane z badania

**wykluczono dane dla chorych, u których:

- ⊗ nie stwierdzono progresji w ostatnim obrazie radiograficznym lub potwierdzenie progresji odbywało się po rozpoczęciu leczenia, wystąpieniu zdarzeń kostnych lub rozpoczęciu radioterapii lub leczenia chirurgicznego;
- ⊗ w ostatnim obrazie radiograficznym kości nie stwierdzono progresji lub stwierdzono zdarzenia kostne (patologiczne lub niepatologiczne), które mają wpływ na interpretację obrazu;
- ⊗ nie stwierdzono progresji w ostatnim obrazie radiograficznym, u chorych, u których nową terapię rozpoczęto przed zakończeniem poprzedniej lub przed stwierdzeniem progresji;
- ⊗ nie stwierdzono progresji w ostatnim obrazie radiograficznym, u chorych, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne lub radioterapię w celu leczenia zmian związanych z rakiem gruczołu krokowego lub innych, które mogą mieć wpływ na interpretację obrazów

***przy wykluczeniu danych ocenianych, czyli 399-282=117, jednak w dokumencie podano także, że ocenie poddano 120 chorych (74+46)

#w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,42 (95% CI: 0,30; 0,57), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

##w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,33 (95% CI: 0,23; 0,45), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

Źródło: opracowanie własne

7.10.4. Odpowiedź na leczenie

Na podstawie badania *AFFIRM* stwierdzono, iż u statystycznie istotnie większego odsetka chorych w grupie ENZ niż w grupie BSC odnotowano odpowiedź na leczenie, zarówno ogólnie w populacji ITT jak i na podstawie co najmniej 90% spadku stężenia PSA i co najmniej 50% spadku stężenia PSA. Przewagę ENZ nad BSC stwierdzono także w analizie w podgrupach dla co najmniej 50% jak i 90% spadku stężenia PSA.

Statystycznie istotnie większy odsetek chorych odpowiadał na leczenie ENZ niż BSC także na podstawie oceny tkanek miękkich. Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach również wykazała przewagę ENZ nad BSC.

Statystycznie istotną przewagę ENZ nad BSC stwierdzono także w odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P (także w podgrupach).

Wykazane różnice między grupami prawdopodobnie można uznać za klinicznie istotne (w opinii analityków).

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej w tabeli.

Tabela 22

Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie spadku stężenia PSA, oceny tkanek miękkich oraz oceny jakości życia na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 14,4 m-ca

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie									
Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA*									
Odpowiedź na leczenie na podstawie ≥ 1 oceny PSA po rozpoczęciu badania									
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	Populacja ITT	731 (91,4)	800	330 (82,7)	399	2,22 (1,55; 3,17)	0,09 (0,04; 0,13)	12 (8; 25)	TAK
	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych)	181 (24,8)	731	3 (0,9)	330	35,87 (11,37; 113,19)	0,24 (0,21; 0,27)	5 (4; 5)	TAK p<0,001***
	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych)	395 (54,0)	731	5 (1,5)	330	76,41 (31,22; 187,04)	0,53 (0,49; 0,56)	2 (2; 2)	TAK p<0,001***
Analiza spadku stężenia PSA $\geq 90\%$ w podgrupach									
<i>AFFIRM</i> (de Bono 2013b)	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych) dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy	135 (48,9)###	276	3 (0,9)	330	104,36 (32,68; 333,24)	0,48 (0,42; 0,54)	3 (2; 3)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Analiza spadku stężenia PSA ≥50% w podgrupach										
<i>AFFIRM (de Bono 2013b)</i>	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥50% względem wartości początkowych) dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy		243 (88,0)###	276	5 (1,5)	330	478,64 (184,16; 1244,02)	0,87 (0,82; 0,91)	2 (2; 2)	TAK
<i>AFFIRM (Merseburger 2013)</i>	Region geograficzny	Europa	254 (55,1)	461	4 (1,8)	223	67,18 (24,57; 183,68)	0,53 (0,48; 0,58)	2 (2; 3)	TAK
		Ameryka Północna	134 (51,0)	263	3 (2,3)	132	44,67 (13,86; 143,90)	0,49 (0,42; 0,55)	3 (2; 3)	TAK
<i>AFFIRM (Loriot 2013)</i>	Obecność przerzutów	Do wątroby	32 (34,8)#	92	2 (5,9)#	34	8,53 (1,92; 37,92)	0,29 (0,16; 0,41)	4 (3; 7)	TAK
		Do płuc	64 (52,5)#	122	3 (5,1)#	59	20,60 (6,11; 69,39)	0,47 (0,37; 0,58)	3 (2; 3)	TAK
<i>AFFIRM (de Bono 2013)</i>	Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-ce]	≤4,4	151 (59,0)#	256	4 (3,0)#	134	46,74 (16,76; 130,35)	0,56 (0,49; 0,63)	2 (2; 3)	TAK
		4,4-7,2	154 (53,8)#	286	2 (1,7)#	116	66,50 (16,12; 274,35)	0,52 (0,46; 0,58)	2 (2; 3)	TAK
		>7,2	126 (48,8)#	258	0 (0,0)	149	9,77 (6,32; 15,10)	0,49 (0,43; 0,55)	3 (2; 3)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce]	≤24,2	110 (41,8)#	263	4 (3,2)#	125	21,75 (7,80; 60,66)	0,39 (0,32; 0,45)	3 (3; 4)	TAK
		24,2-59,3	154 (57,9)#	266	0 (0,0)	125	11,23 (7,27; 17,34)	0,58 (0,52; 0,64)	2 (2; 2)	TAK
		>59,3	154 (59,9)#	257	3 (2,1)#	142	69,28 (21,49; 223,34)	0,58 (0,51; 0,64)	2 (2; 2)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce]	<12,0	71 (42,3)#	168	2 (2,6)#	76	27,08 (6,43; 114,02)	0,40 (0,31; 0,48)	3 (3; 4)	TAK
		12,0-26,9	90 (54,9)#	164	1 (1,2)#	81	97,30 (13,22; 716,08)	0,54 (0,46; 0,62)	2 (2; 3)	TAK
		>26,9	111 (64,9)#	171	0 (0,0)	75	13,61 (7,90; 23,46)	0,65 (0,58; 0,72)	2 (2; 2)	TAK
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich##										
<i>AFFIRM (FDA 2012)</i>	Odpowiedź na leczenie (≥30% redukcja sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym)		137 (30,7)	446	8 (3,8)	208	11,08 (5,32; 23,11)	0,27 (0,22; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)		129 (28,9)	446	8 (3,8)	208	10,17 (4,87; 21,23)	0,25 (0,20; 0,30)	4 (4; 5)	TAK p<0,001***
Analiza obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach										
<i>AFFIRM (de Bono 2013b)</i>	Obiektywna odpowiedź na leczenie dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy		155 (56,2)###	276	8 (3,8)	208	32,02 (15,19; 67,50)	0,52 (0,46; 0,59)	2 (2; 3)	TAK
<i>AFFIRM (Merseburger 2013)</i>	Region geograficzny	Europa	134 (29,1)	461	11 (4,9)	223	7,90 (4,17; 14,96)	0,24 (0,19; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
		Ameryka Północna	71 (27,0)	263	4 (3,0)	132	11,83 (4,22; 33,20)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK
<i>AFFIRM (Loriot 2013)</i>	Obecność przerzutów	Do wątroby	14 (15,2)#	92	1 (2,9)#	34	5,92 (0,75; 46,90)	0,12 (0,03; 0,22)	9 (5; 34)	TAK
		Do płuc	36 (29,5)#	122	3 (5,1)#	59	7,81 (2,30; 26,60)	0,24 (0,15; 0,34)	5 (3; 7)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P**										
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	≥1 ocena jakości życia po rozpoczęciu badania*	281 (43,2)	651	47 (18,3)	257	3,39 (2,39; 4,83)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK p<0,001***	
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w podgrupach										
<i>AFFIRM (Merseburger 2013)</i>	Region geograficzny	Europa	203 (44,0)	461	42 (18,8)	223	3,39 (2,31; 4,97)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
		Ameryka Północna	110 (41,8)	263	22 (16,7)	132	3,59 (2,14; 6,04)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK

*do analizy włączono tylko chorych, dla których dostępne były wyniki oceny na początku i w kolejnych etapach badania;

**odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie jakości życia jest definiowana jako 10-punktowa poprawa ogólnego wyniku dla jakości życia ocenianej w kwestionariuszu FACT-P, wyniki uzyskane na początku badania porównywano z dwoma kolejnymi wynikami uzyskanymi w co najmniej 3 tyg. odstępie czasu po rozpoczęciu badania

***dane z badania

#odsetki przedstawione w badaniu przeliczono na liczbę chorych, a następnie z uzyskanych liczb ponownie obliczono odsetki – przedstawione odsetki chorych nie są spójne z odsetkami przedstawionymi w badaniu

##odpowiedź na leczenie oceniano tylko na podstawie mierzalnych zmian

###okres obserwacji co najmniej 12 m-cy, prawdopodobnie różni się od okresu obserwacji w grupie BSC (mediana 14,4 m-ca)

Źródło: opracowanie własne

Podczas analizy w podgrupach chorych poniżej 75. r.ż oraz w wieku co najmniej 75 lat wykazano, iż w obydwu grupach wiekowych wskaźnik odpowiedzi na leczenie jest statystycznie istotnie wyższy po zastosowaniu enzalutamidu niż u chorych przyjmujących BSC. Według analityków wykazane różnice między grupami można uznać za klinicznie istotne.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA na podstawie badania *AFFIRM* w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC)

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA w podgrupach [%]								
<i>AFFIRM</i> (Sternberg 2014)	Wiek [lata]	<75	51,6 (47,4; 55,9)	601	1,6 (0,4; 4,1)	295	50,0 (b/d)	TAK p<0,001*
		≥75	61,3 (53,8; 68,5)	199	1,2 (0,0; 6,3)	104	60,1 (b/d)	TAK p<0,001*

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

7.10.5. Nasilenie bólu

U chorych, u których możliwa była ocena nasilenia bólu stwierdzono, iż zastosowanie ENZ wiąże się z większą analgezyją w porównaniu z BSC. Różnice są statystycznie istotne i w opinii analityków także klinicznie istotne. Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

Tabela 24.

Zmniejszenie nasilenia bólu na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 13 tygodni

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie nasilenia bólu									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2012a)	Chorzy, dla których możliwa była ocena nasilenia bólu	22 (44,9)	49	1 (6,7)	15	11,41 (1,39; 93,66)	0,38 (0,19; 0,57)	3 (2; 6)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Progresja bólu**									
<i>AFFIRM (Fizazi 2012a)</i>	Chorzy, dla których możliwa była ocena nasilenia bólu***	b/d (28,0)	b/d	b/d (39,0)	b/d	b/d	b/d	b/d	TAK p=0,0018*

*p-wartość podana w abstrakcie konferencyjnym

**różnica między grupami w czasie do progresji bólu jest statystycznie istotna na korzyść ENZ (HR=0,56, p=0,0004); redukcja nasilenia bólu także jest statystycznie istotna na korzyść ENZ (średnia 0,65, p<0,001); interferencja bólu została zredukowana o 0,76 w grupie ENZ względem BSC (p<0,001)

***brak danych dla jakiej liczby chorych dane były dostępne;

Źródło: opracowanie własne

7.10.6. Zdarzenia kostne

Odnotowano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych wśród chorych przyjmujących enzalutamid w porównaniu do grupy BSC. W podgrupie chorych leczonych w Europie także udowodniono skuteczność ENZ w wydłużaniu czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego, w przypadku analizy chorych leczonych w ośrodkach Ameryki Północnej, nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami, należy mieć jednak na względzie, że grupa chorych w tych ośrodkach była znacznie mniej liczna niż grupa chorych leczonych w Europie.

Według analityków wykazane statystycznie istotne różnice między grupami mogą świadczyć także o klinicznie istotnej różnicy.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 25

Ocena czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na podstawie badania *AFFIRM* dane estymowane

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych [m-ce]								
<i>AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)</i>	Populacja ITT	16,7 (14,6; 19,1)	800	13,3 (9,9; n/o)	399	3,4	0,688 (0,566; 0,835)	TAK p<0,001*

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
<i>AFFIRM (FDA 2012)</i>	Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych podczas leczenia [m-ce]	4,3 (3,6; 5,3)	800	2,5 (1,8; 2,8)	399	1,8	0,47 (0,36; 0,63)	TAK p<0,0001*	
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych w podgrupach [m-ce]									
<i>AFFIRM (Merseburger 2013)</i>	Region geograficzny	Europa	17,4 (b/d)	461	11,9 (b/d)	223	5,5	0,57 (0,44; 0,73)	TAK
		Ameryka Północna	16,7(b/d)	263	18,2 (b/d)	132	-1,5	0,81 (0,57; 1,14)	NIE

*dane z badania

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy populacji ITT nie odnotowano, by po zastosowaniu enzalutamidu istotnie zmniejszała się częstość występowania zdarzeń kostnych (w opinii analityków nie ma także podstaw by sądzić, że wykazane różnice były klinicznie istotne). Jednak przy uwzględnieniu podgrupy chorych otrzymujących enzalutamid przez co najmniej 12 miesięcy widoczna jest statystycznie istotna przewaga enzalutamidu nad BSC (możliwe, że wyniki te świadczą też o klinicznie istotnej różnicy). Wynik ten należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ do analizy chorych przyjmujących ENZ uwzględniono także dane z fazy otwartej badania. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 26.

Częstość występowania zdarzeń kostnych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC)

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia kostne (radioterapia lub zabieg chirurgiczny na kościach, patologiczne złamanie kości, kompresja rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego)									
<i>AFFIRM (de Bono 2013b)</i>	Populacja ITT	288 (36,0)	800	160 (40,1)	399	0,84 (0,66; 1,08)	-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia kostne w podgrupach									
<i>AFFIRM (de Bono 2013b)</i>	Zdarzenia kostne dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy	44 (15,9)*	276	160 (40,1)	399	0,28 (0,19; 0,41)	-0,24 (-0,31; -0,18)	5 (4; 6)	TAK

*okres obserwacji co najmniej 12 m-cy, prawdopodobnie różni się od okresu obserwacji w grupie BSC (mediana 14,4 m-ca)

Źródło: opracowanie własne

7.11. Ocena skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu – porównanie pośrednie

Ocena skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu została przeprowadzona na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* na drodze porównania pośredniego przez wspólną referencję – BSC.

Porównanie przeprowadzono względem następujących punktów końcowych (wspólnych dla obydwu badań):

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS);
 - ⊗ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
- ⊗ ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P;
- ⊗ progresja choroby;
 - ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza w podgrupach;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (obiektywna odpowiedź na leczenie);
- ⊗ zdarzenia kostne.

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenzonego w obydwu badaniach zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto na osi czasu przedstawionej na krzywych przeżycia i progresji, brak jednak dokładnych danych.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, HR, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7., a przykłady interpretacji opisano w rozdziale powyżej (Rozdział 7.10).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.11.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w czasie przeżycia całkowitego (OS). Należy jednak podkreślić, iż wynik porównania danych dla 645 zgonów z badania *AFFIRM* z danymi z badania *COU-AA-301* jest bardziej wiarygodnym niż wyniki późniejsze, gdyż do porównania wykorzystano dane sprzed przejścia części chorych z terapii BSC na ENZ (ang. *cross-over*). **Jedynie w analizie wieloczynnikowej, w której wynik OS dostosowano względem czynników prognostycznych, dla których odnotowano istotne różnice na początku badania, stwierdzono iż stosowanie enzalutamidu wiąże się ze statystycznie dłuższym przeżyciem chorych w porównaniu z octanem abirateronu.**

Wynik analizy wieloczynnikowej należy traktować z ostrożnością, ponieważ nie ma pewności co do uwzględnienia wszystkich czynników prognostycznych w każdym z badań.

Żaden z uzyskanych wyników prawdopodobnie nie świadczy o istotnej klinicznie różnicy między grupami (na podstawie analizy uzyskanych wyników oraz danych literaturowych w opinii analityków nie ma podstaw do uznania niniejszej zmiany za istotną klinicznie, szczegóły znajdują się w tabeli powyżej, Rozdział 7.9.1, Tabela 12).

W badaniu *AFFIRM* uwzględniono: wynik w ECOG, nasilenie bólu oceniana na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach, rodzaj progresji, choroba trzewna na początku badania, poziom hemoglobiny na początku badania, poziom fosfatazy zasadowej w surowicy na początku badania (czynnikami prognostycznymi, dla których nie odnotowano istotnych różnic są: wiek, region geograficzny, liczba wcześniej przyjmowanych chemioterapii, poziom dehydrogenazy mleczanowej na początku badania, stężenie PSA na początku badania).

Z kolei w badaniu *COU-AA-301* uwzględniono: wynik w ECOG, nasilenie bólu oceniana na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach, liczba wcześniej przyjmowanych chemioterapii, rodzaj progresji, nie podano jednoznacznie czy były to wszystkie analizowane czynniki prognostyczne.

Statystycznie istotnych różnic między enzalutamidem a octanem abirateronu dla OS nie odnotowano także w analizie w podgrupach, jedynie w przypadku chorych niestosujących kortykosteroidów stwierdzono, iż ENZ powoduje statystycznie istotnie większe wydłużenie czasu przeżycia całkowitego względem ABI. W żadnej z podgrup różnica prawdopodobnie nie jest klinicznie istotna.

Tabela 27.

Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) z uwzględnieniem analizy wrażliwości na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012, FDA 2012, EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (<i>Fizazi 2012b</i>)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Dane estymowane						Dane estymowane					Dane estymowane	
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce]												
Populacja ITT	Dane dla 645 zgonów (53,8%)					Dane dla 775 zgonów (64,9%)					0,91 (0,73; 1,13)	NIE
	b/d	800	b/d	399	0,672 (0,573; 0,788)	15,8 (14,8; 17,0)	797	11,2 (10,4; 13,1)	398	0,74 (0,64; 0,86)		
	Dane dla 734 zgonów (61,2%)*					Dane dla 775 zgonów (64,9%)					0,94 (0,76; 1,16)	NIE
	b/d	800	b/d	399	0,696 (0,599; 0,809)	15,8 (14,8; 17,0)	797	11,2 (10,4; 13,1)	398	0,74 (0,64; 0,86)		
Analiza wrażliwości OS												
Analiza wieloczynnikowa OS wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania	b/d	b/d	b/d	b/d	0,58** (0,49; 0,70)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,76*** (0,66; 0,88)	0,76 (0,61; 0,96)	TAK

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012, FDA 2012, EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301 (Fizazi 2012b)</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Analiza OS z uwzględnieniem danych od pierwszej dawki docetakselu	43 (40; 50)	b/d	34 (29; 38)	b/d	0,67 (0,6; 0,8)	32,6 (30,7; 35,0)	787	27,6 (25,9; 30,3)	397	0,75 (0,65; 0,88)	0,89 (0,72; 1,10)	NIE
Analiza OS z uwzględnieniem danych od ostatniej dawki docetakselu	35 (30; 36)	b/d	23 (19; 27)	b/d	0,67 (0,5; 0,8)	23,2 (22,4; 24,5)	787	19,4 (17,5; 20,8)	397	0,74 (0,64; 0,86)	0,91 (0,69; 1,20)	NIE

*w czasie, w którym zaraportowano 734 zgony, 22 chorych z grupy BSC rozpoczęło terapię enzalutamidem;

**odnotowano istotną statystycznie korelację między uwzględnionymi czynnikami, $p < 0,001$; w analizie uwzględniono czynniki prognostyczne, względem których odnotowano istotne różnice między grupami ($p < 0,25$): wynik w ECOG (0 lub 1 vs 2), nasilenie bólu oceniana na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach (<4 vs \geq 4), rodzaj progresji (oceniana tylko na podstawie PSA vs radiograficzna), choroba trzewna na początku badania (nie vs tak), poziom hemoglobiny na początku badania (wzrost o 1 g/l), poziom fosfatazy zasadowej w surowicy na początku badania (wzrost o 1 U/l); czynnikami prognostycznymi dla których nie odnotowano istotnych różnic są: wiek (<65 lat vs \geq 65 lat), region geograficzny (Ameryka Północna vs pozostałe regiony), liczba wcześniej przyjmowanych linii chemioterapii (1 vs 2), poziom dehydrogenazy mleczanowej na początku badania (wzrost o 1 U/l), stężenie PSA na początku badania (wzrost o 1 ng/ml);

***w analizie uwzględniono czynniki prognostyczne, względem których odnotowano istotne różnice między grupami ($p < 0,1$): wynik w ECOG (0 lub 1 vs 2), nasilenie bólu oceniana na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach (<4 vs \geq 4), liczba wcześniej przyjmowanych chemioterapii (1 vs 2), rodzaj progresji (oceniana tylko na podstawie PSA vs radiograficzna); nie podano jednoznacznie czy były to wszystkie analizowane czynniki prognostyczne;

Źródło: opracowanie własne

Tabela 28.
Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Podgrupa	Badanie AFFIRM (EMA 2013, Sternberg 2013, Scher 2013b, Scher 2012)						Badanie COU-AA-301 (Montgomery 2013, Mulders 2013, Fizazi 2012b)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS	
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Dane estymowane						Dane estymowane					Dane estymowane		
Analiza OS w podgrupach													
Wiek	<65 lat	b/d	232	12,4 b/d	130	0,63 (0,46; 0,87)	15,0 (b/d)	b/d	11,2 (b/d)	b/d	0,69 (0,53; 0,91)	0,91 (0,60; 1,39)	NIE
	≥65 lat	18,4	568	13,9 (b/d)	269	0,63 (0,51; 0,78)	16,2 (b/d)	b/d	11,1 (b/d)	b/d	0,76 (0,63; 0,90)	0,83 (0,63; 1,09)	NIE
	<75	n/o (17,3; n/o)	601	13,6 (11,0; 15,5)	295	0,633 (0,516; 0,777)	15,9 (b/d)	577	12,0 (b/d)	286	0,78 (0,652; 0,930)	0,81 (0,62; 1,06)	NIE
	≥75 lat	18,2 (15,4; b/d)	199	13,3 (9,8; 17,6)	104	0,606 (0,427; 0,858)	15,6 (b/d)	b/d	9,3 (b/d)	b/d	0,64 (0,478; 0,853)	0,95 (0,60; 1,49)	NIE
Choroba trzewna (wątroby lub płuc) na początku badania	Nie	b/d	604	14,2 (b/d)	317	0,56 (0,46; 0,69)	17,1 (b/d)	b/d	12,3 (b/d)	b/d	0,69 (0,58; 0,82)***	0,81 (0,62; 1,06)	NIE
	Tak	13,4 (b/d)	196	9,5 (b/d)	82	0,78 (0,56; 1,09)	12,9 (b/d)	b/d	8,3 (b/d)	b/d	0,79 (0,59; 1,05)#	0,99 (0,64; 1,53)	NIE
Wynik ECOG na początku badania	0-1	b/d	730	14,2 (b/d)	367	0,62 (0,52; 0,75)	17,0 (b/d)	715	12,3 (b/d)	353	0,74 (0,63; 0,86)	0,84 (0,66; 1,07)	NIE
	2*	10,5 (b/d)	70	7,2 (b/d)	32	0,65 (0,39; 1,07)	7,3 (b/d)	82	7,0 (b/d)	45	0,77 (0,50; 1,17)	0,84 (0,44; 1,63)	NIE
Średnie nasilenie	<4	b/d	574	16,2 (b/d)	284	0,59 (0,47; 0,74)	18,4 (b/d)	440	13,9 (b/d)	219	0,69 (0,56; 0,85)	0,86 (0,63; 1,16)	NIE

Podgrupa		Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013, Sternberg 2013, Scher 2013b, Scher 2012)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Montgomery 2013, Mulders 2013, Fizazi 2012b)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
bólu w BPI-SF [^]	≥4	12,4 (b/d)	226	9,1 (b/d)	115	0,71 (0,54; 0,94)	13,3 (b/d)	357	9,3 (b/d)	179	0,78 (0,63; 0,96)	0,91 (0,64; 1,29)	NIE
Region geograficzny	Ameryka Północna	17,4 (b/d)	263	12,3 (b/d)	132	0,63 (0,47; 0,83)	16,4 (b/d)	b/d	11,1 (b/d)	b/d	0,68 (0,56; 0,83)	0,93 (0,66; 1,31)	NIE
	Pozostałe regiony	b/d	76	14,4 (b/d)	44	0,64 (0,51; 0,80)	15,1 (b/d)	b/d	11,5 (b/d)	b/d	0,80 (0,64; 1,00)	0,80 (0,58; 1,10)	NIE
Przyjmowanie kortykosteroidów##	Tak	12,8 (11,4; 14,6)	381	9,6 (8,0; 10,6)	178	0,685 (0,55; 0,86)	12,7 (b/d)	260	9,3 (b/d)	138	0,79 (0,62; 1,00)	0,87 (0,63; 1,20)	NIE
	Nie	n/o	419	18,8 (15,5; n/o)	221	0,50 (0,38; 0,67)	17,3 (b/d)	537	13,4 (b/d)	260	0,76 (0,63; 0,92)	0,66 (0,47; 0,93)	TAK
Liczba cykli chemioterapii (przed badaniem)	1	b/d	579	14,2 (b/d)	296	0,59 (0,48; 0,73)	17,1 (b/d)	557	11,7 (b/d)	275	0,71 (0,59; 0,85)	0,83 (0,63; 1,10)	NIE
	≥2**	15,9	221	12,3 (b/d)	103	0,73 (0,54; 1,03)	14,2 (11,8; 15,3)	240	10,4 (8,8; 13,5)	123	0,80 (0,61; 1,03)	0,91 (0,60; 1,38)	NIE
Rodzaj progresji	Ocena tylko na podstawie PSA	b/d	326	19,5 (b/d)	164	0,62 (0,46; 0,83)	18,3 (b/d)	238	13,6 (b/d)	125	0,63 (0,47; 0,84)	0,98 (0,65; 1,49)	NIE
	Radiograficzna ± PSA	17,3 (b/d)	470	13,0 (b/d)	234	0,64 (0,52; 0,80)	14,8 (b/d)	559	10,5 (b/d)	273	0,78 (0,65; 0,93)	0,82 (0,62; 1,09)	NIE
Stężenie PSA	≤mediana	b/d	412	19,2 (b/d)	188	0,67 (0,50; 0,89)	18,2 (b/d)	b/d	15,3 (b/d)	b/d	0,79 (0,63; 0,99)	0,85 (0,59; 1,22)	NIE
	>mediana	15,3	388	10,3 (b/d)	211	0,62 (0,50; 0,78)	13,6 (b/d)	b/d	8,8 (b/d)	b/d	0,65 (0,53; 0,79)	0,95 (0,71; 1,29)	NIE

Podgrupa		Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013, Sternberg 2013, Scher 2013b, Scher 2012)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Montgomery 2013, Mulders 2013, Fizazi 2012b)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Stężenie LDH	≤mediana	b/d	411	19,2 (b/d)	192	0,63 (0,46; 0,86)	20,8 (b/d)	b/d	18,0 (b/d)	b/d	0,75 (0,59; 0,96)	0,84 (0,57; 1,25)	NIE
	>mediana	12,4	389	8,5 (b/d)	205	0,61 (0,50; 0,76)	10,4 (b/d)	b/d	8,0 (b/d)	b/d	0,77 (0,63; 0,93)	0,79 (0,60; 1,05)	NIE

*w badaniu *AFFIRM* dane dotyczą wyniku ≥ 2 , natomiast w badaniu *COU-AA-301* wyniku =2;

**w badaniu *CUA-AA-301* dane dotyczą 2 cykli chemioterapii;

***w publikacji *Goodman 2013* HR wynosi 0,69 (95% CI:0,58; 0,83);

#w publikacji *Goodman 2013* HR wynosi 0,79 (95% CI:0,60; 1,05);

##w obydwu badaniach przyjmowanie glikokortykosteroidów (innych niż prednizon) było dopuszczalne, co oznacza, że nie wszyscy chorzy je przyjmowali

Źródło: opracowanie własne

7.11.2. Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)

Odnotowano statystycznie istotną przewagę ENZ nad ABI w częstości występowania poprawy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P. Wynik należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na znaczną niespójność okresu raportowania punktu końcowego pomiędzy grupami ENZ i ABI. Odstąpiono tym samym od obliczania parametru NNT, do którego interpretacji konieczne jest określenie czasu raportowania punktu końcowego. W przypadku interpretacji parametrów OR i RD należy pamiętać, iż mogą się one cechować niepewnością. W wyniku jakościowego porównania uzyskanych wyników, można by przypuszczać, że grupy ENZ i ABI nie różnią się znacząco, jednak w grupach kontrolnych różnica jest znaczna, co może sugerować, że w badaniu *AFFIRM* uczestnicy byli bardziej obciążeni chorobą. W takim przypadku podobny odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa jakości życia, można interpretować jako wynik na korzyść ENZ. Ponadto, w opinii analityków różnica między grupami wydaje się być klinicznie istotna. Uznano za niezasadne uśrednianie okresów obserwacji w niniejszym porównaniu. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29

Porównanie pośrednie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (Miller 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Harland 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 20,2					Okres obserwacji rozbieżny		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P												
Populacja ITT	284 (42,1)	731	38 (14,4)	264	OR=4,33 (2,97; 6,31)	271 (48,1)	563	87 (31,9)	273	OR=1,98 (1,46; 2,69)	OR=2,19 (1,35; 3,55)	TAK
					RD=0,28 (0,22; 0,33)					RD=0,16 (0,09; 0,23)	RD=0,12 (0,03; 0,21)	

Źródło: opracowanie własne

7.11.3. Progresja choroby

Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej za pomocą stężenia PSA był statystycznie istotnie dłuższy w grupie przyjmującej ENZ. Przewaga enzalutamidu nad octanem abirateronu została potwierdzona w analizie w podgrupach.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej za pomocą badania radiograficznego (rPFS) także był statystycznie istotnie dłuższy u chorych leczonych enzalutamidem. Analizy w podgrupach podtrzymują wynik uzyskany dla populacji ITT.

Uwzględniając uzyskane wyniki, w opinii analityków różnice między grupami można uznać za klinicznie istotne.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 30

Porównanie pośrednie progresji choroby ocenianej na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA i rPFS na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Podgrupa	Badanie AFFIRM (EMA 2013, Sternberg 2013, ASCO 2012, FDA 2012, Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Mulders 2013)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS	
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Dane estymowane						Dane estymowane					Dane estymowane		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce]													
Populacja ITT		8,3 (5,8; 8,3)	800	3,0 (2,9; 3,7)	399	0,248 (0,204; 0,303)	8,5 (8,3; 11,1)	797	6,6 (5,6; 8,3)	398	0,63 (0,52; 0,78)	0,39 (0,30; 0,52)	TAK
Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w podgrupach													
Wiek	<75	8,2 (5,7; 8,3)	601	3,1 (2,9; 3,7)	295	0,290 (0,232; 0,364)	8,4 (b/d)	577	5,6 (b/d)	286	0,61 (0,474; 0,779)	0,48 (0,34; 0,66)	TAK
	≥75 lat	8,4 (8,2; 11,1)	199	2,9 (2,8; 3,0)	104	0,135 (0,086; 0,212)	11,0 (b/d)	220	8,5 (b/d)	111	0,76 (0,503; 1,155)	0,18 (0,10; 0,33)	TAK
Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce]													
Populacja ITT		8,3 (8,2; 9,4)	800	2,9 (2,8; 3,4)	399	0,404 (0,350; 0,466)	5,6 (5,6; 6,5)	797	3,6 (2,9; 5,5)	398	0,66 (0,58; 0,76)	0,61 (0,50; 0,75)	TAK

Podgrupa		Badanie AFFIRM (EMA 2013, Sternberg 2013, ASCO 2012, FDA 2012, Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Mulders 2013)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Analiza rPFS w podgrupach													
Wiek	<75	8,3 (8,0; 9,0)	601	2,9 (2,8; 3,8)	295	0,447 (0,379; 0,528)	5,6 (b/d)	577	3,0 (b/d)	286	0,66 (0,564; 0,776)	0,68 (0,54; 0,85)	TAK
	≥75 lat	9,9 (8,2; 11,0)	199	2,8 (2,7; 4,2)	104	0,271 (0,201; 0,367)	6,6 (b/d)	220	5,4 (b/d)	111	0,66 (0,506; 0,859)	0,41 (0,28; 0,61)	TAK

Źródło: opracowanie własne

7.11.4. Odpowiedź na leczenie

W wyniku porównania pośredniego ENZ względem ABI odnotowano, iż u statystycznie istotnie większego odsetka chorych przyjmujących ENZ wystąpiła odpowiedź na leczenie względem grupy ABI. Przewagę ENZ nad ABI udowodniono zarówno w ocenie chorych, u których stwierdzono co najmniej 50% spadek stężenia PSA jak i w ocenie chorych, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie.

Wynik należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na nieznaczną niespójność okresu raportowania punktu końcowego pomiędzy grupami ENZ i ABI. W każdej z grup wynosi on odpowiednio 14,4 m-ca i 12,8 m-ca, na potrzeby interpretacji wyników z porównania pośredniego przyjęto uśredniony okres raportowania – 13,6 m-ca.

Uzyskane wyniki mogą świadczyć o klinicznie istotnej różnicy między grupami (w opinii analityków).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31

Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie oceniana na podstawie spadku stężenia PSA i oceny tkanek miękkich na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (de Bono 2011)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 12,8					Okolo 13,6 m-ca			
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥ 50% względem wartości początkowych)													
Populacja ITT	395 (54,0)	731	5 (1,5)	330	OR=76,41 (31,22; 187,04)	232 (29,1)	797	22 (5,5)	398	OR=7,02 (4,45; 11,08)	OR=10,88 (3,99; 29,73)	4 (3; 5)	TAK
					RD=0,53 (0,49; 0,56)					RD=0,24 (0,20; 0,27)	RD=0,29 (0,24; 0,34)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)													
Populacja ITT	129 (28,9)	446	8 (3,8)	208	OR=10,17 (4,87; 21,23)	112 (14,0)	797	11 (2,8)	398	OR=5,75 (3,06; 10,82)	OR=1,97 (0,77; 5,06)	8 (6; 15)	TAK
					RD=0,25 (0,20; 0,30)					RD=0,11 (0,08; 0,14)	RD=0,14 (0,08; 0,20)		

Źródło: opracowanie własne

7.11.5. Zdarzenia kostne

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w czasie przeżycia wolnym od zdarzeń kostnych pomiędzy chorymi przyjmującymi enzalutamid i octan abirateronu.

Różnic nie odnotowano także w częstości występowania zdarzeń kostnych po zastosowaniu analizowanych terapii. Porównanie należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na rozbieżności w okresach raportowania tego punktu końcowego.

W opinii analityków nie ma podstaw, by uzyskane różnice między grupami uznać za klinicznie istotne.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 32
Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (Logothetis 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		BSC		HR (95% CI)	ABI		BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Dane estymowane					Dane estymowane					Dane estymowane		
Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych [m-ce]												
Populacja ITT	16,7 (14,6; 19,1)	800	13,3 (9,9; n/o)	399	0,69 (0,57; 0,84)	25 (25,0; n/o)	797	20,3 (16,9; n/o)	398	0,615 (0,478; 0,791)	1,12 (0,82; 1,54)	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 33
Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń kostnych na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Podgrupa	Badanie AFFIRM (de Bono 2013b)					Badanie COU-AA-301 (Logothetis 2012)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 20,2					Okres obserwacji rozbieżny			
Populacja ITT	288 (36,0)	800	160 (40,1)	399	OR=0,84 (0,66; 1,08)	180 (22,6)	797	98 (24,6)	398	OR=0,89 (0,67; 1,18)	OR=0,94 (0,65; 1,37)	n/d	NIE
					RD=-0,04 (-0,10; 0,02)					RD=-0,02 (-0,07; 0,03)			

*okres obserwacji co najmniej 12 m-cy, prawdopodobnie różni się od okresu obserwacji w grupie BSC (mediana 14,4 m-ca), Źródło: opracowanie własne

7.12. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność enzalutamidu względem octanu abirateronu oceniono na podstawie porównania pośredniego badań *AFFIRM* (ENZ vs BSC) i *COU-AA-301* (ABI vs BSC). Wspólną referencję stanowiła terapia BSC. Pośrednio zestawiono wspólne punkty końcowe, uwzględniając dane przedstawione w najbardziej zbliżonych okresach raportowania.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *AFFIRM* oceniono jako wysoką, badanie jest randomizowane, podwójnie zaślepione, metodyka badania jest szczegółowo opisana i nie budzi zastrzeżeń, nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych jest udokumentowana. W badaniu nie przedstawiono wyników dla m.in. oceny jakości życia (kwestionariusz EQ-5D), jednak ze względu na fakt, iż dane dla tego punktu końcowego zbierane były jedynie w wybranych środkach, nie obniżono oceny jakości danych z tego badania.

Homogeniczność badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* została oceniona jako średnia (szczegóły oceny znajdują się w rozdziale 7.9.2), w związku z czym ocena jakości danych uzyskanych w wyniku porównania tych badań także została obniżona, pomimo, iż metodyka badania *COU-AA-301* nie budzi znacznych zastrzeżeń. W związku z powyższym jakość danych obniżono do średniej, czyli o jeden punkt. Jakość danych dla porównania pośredniego czasu przeżycia całkowitego, czasu wolnego od zdarzeń kostnych oraz odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA oceniono więc jako średnią ze względu na spójność w definicjach oraz czasie raportowania punktów końcowych. Natomiast jakość danych dla punktów końcowych, których homogeniczność została oceniona jako średnia oceniono jako niską (czyli obniżono o kolejny punkt) ze względu na rozbieżności związane z definicjami lub okresem raportowania punktów końcowych.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (czas przeżycia całkowitego oraz ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza FACT-P), ponieważ są one kluczowe w ocenie skuteczności terapii w leczeniu chorych na nowotwór. Waga pozostałych punktów została określona jako wysoka, ponieważ mają one wpływ na istotne klinicznie punkty końcowe i są istotne we wnioskowaniu o skuteczności terapii.

ENZ vs BSC (badanie *AFFIRM*)

Udowodniono, iż ENZ wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z BSC (także w analizie wrażliwości oraz w analizie w podgrupach – w przypadku większości podgrup). W przypadku podgrup chorych ze stanem sprawności 2, w podgrupach chorych z obecnymi przerzutami (do wątroby lub płuc), z obecną chorobą trzewną, w podgrupie chorych, którzy przyjęli przed badaniem więcej niż 2 cykle chemioterapii i w niektórych podgrupach uwzględniających czas trwania poprzednich terapii oraz stężenie PSA – nie odnotowano różnic między terapiami. Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS są istotne klinicznie, także w większości przypadków w analizie w podgrupach (z wyjątkiem podgrup chorych z przerzutami do płuc oraz z obecnością choroby trzewnej (wątroby lub płuc)).

Ponadto wykazano, iż ENZ istotnie zmniejsza częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby (siła interwencji nie jest jednak duża) oraz skuteczniej niż BSC poprawia jakość życia – w tym zakresie wykazano dużą siłę interwencji. W opinii analityków uzyskane różnice dla tych parametrów mogą być klinicznie istotne. Dla wartości zmian w kwestionariuszu FACT-P stwierdzono, iż różnice między grupami odnośnie wyniku całkowitego oraz wyniku dotyczącego raka gruczołu krokowego są klinicznie istotne.

Enzalutamid wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby w porównaniu z BSC w przypadku PFS ocenianego na podstawie stężenia PSA oraz oceny radiograficznej (w opinii analityków można przypuszczać że uzyskane różnice są istotne także klinicznie), jedynie w przypadku PFS ocenianego na podstawie oceny radiograficznej w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby nie stwierdzono różnic między grupami. Stwierdzono ponadto przewagę ENZ nad BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie (siła interwencji jest przeważnie duża) oraz w zakresie zmniejszania nasilenia bólu i progresji bólu. Różnice dla tych parametrów mogą być istotne także klinicznie (w opinii analityków). Wykazano także, iż ENZ istotnie statystycznie oraz klinicznie (w opinii analityków) wydłuża czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych. Nie odnotowano jednak różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń kostnych (różnica na korzyść ENZ była widoczna przy uwzględnieniu podgrupy chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 miesięcy, stwierdzono dużą siłę interwencji).

Wyniki podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 34).

ENZ vs ABI (porównanie z wybranym komparatorem)

Wykazano, iż enzalutamid jest terapią skuteczniejszą niż octan abirateronu. ENZ wydłuża czas przeżycia chorych podobnie do ABI. Jednak w analizie wieloczynnikowej OS, w której wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, względem których odnotowano istotne różnice na początku badania – stwierdzono przewagę ENZ nad ABI. Analizę tą należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na możliwe różnice w uwzględnionych czynnikach prognostycznych. W podgrupie chorych, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów także wykazano przewagę ENZ nad ABI dla czasu przeżycia całkowitego. Na podstawie ocenianych dowodów naukowych nie ma podstaw by stwierdzić, że różnice w OS między lekami są istotne klinicznie.

Ponadto, udowodniono, iż stosowanie ENZ wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI. Ze względu na rozbieżności w długości okresów obserwacji obliczone parametry OR i RD należy traktować z ostrożnością. Jednak na podstawie oceny jakościowej (przy uwzględnieniu, iż populacja badania *AFFIRM* była bardziej obciążona) można wnioskować, iż ENZ może skuteczniej poprawiać jakość życia niż ABI, a w opinii analityków różnice mogą być także klinicznie istotne.

Enzalutamid bardziej niż ABI wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Przewagę ENZ nad ABI wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie. Według analityków wykazane różnice między grupami można uznać za klinicznie istotne. Natomiast różnic między terapiami nie stwierdzono w przypadku czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych oraz częstości występowania zdarzeń kostnych.

Wyniki podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 35).

Tabela 34.

Podsumowanie skuteczności dla porównania enzalutamidu względem BSC na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 14,4 mc-a lub dane estymowane

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce]								
Populacja ITT (dane dla 520 zgonów) dane estymowane	HR=0,631 (0,529; 0,752)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Populacja ITT (dane dla 576 zgonów) dane estymowane	HR=0,62* (0,52; 0,73)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Populacja ITT (dane dla 645 zgonów) dane estymowane	HR=0,672 (0,573; 0,788)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Populacja ITT (dane dla 734 zgonów) dane estymowane	HR=0,696 (0,599; 0,809)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza wrażliwości OS								
Analiza wieloczynnikowa OS wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania dane estymowane	HR=0,58 (0,49; 0,70)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Analiza OS z wykluczeniem chorych, którzy istotnie naruszyli protokół badania) dane estymowane	HR=0,67 (0,55; 0,81)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Analiza OS z wykluczeniem chorych, którzy zakończyli udział w badaniu wyłącznie z powodu progresji choroby) dane estymowane	HR=0,59 (0,49; 0,70)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Analiza OS z uwzględnieniem danych od pierwszej dawki docetakselu dane estymowane	HR=0,67 (0,6; 0,8)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza OS z uwzględnieniem danych od ostatniej dawki docetakselu dane estymowane								
	HR=0,67 (0,5; 0,8)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Analiza OS w podgrupach								
Chorzy, u których zredukowano lub opóźniono podanie kolejnej dawki leku dane estymowane								
	HR=0,569 (0,379; 0,955)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Chorzy, u których nie stwierdzono progresji PSA w czasie 3 miesięcy dane estymowane								
	HR=0,55 (0,43; 0,72)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Wiek dane estymowane	<65 lat	HR=0,63 (0,46; 0,87)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	≥65 lat	HR=0,63 (0,51; 0,78)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	<75 lat	HR=0,633 (0,516; 0,777)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
	≥75 lat	HR=0,606 (0,427; 0,858)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Wynik ECOG na początku badania dane estymowane	0-1	HR=0,62 (0,52; 0,75)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	2	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,65 (0,39; 1,07)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Średnie nasilenie bólu w BPI-SF (pytanie nr 3) dane estymowane	<4	HR=0,59 (0,47; 0,74)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	≥4	HR=0,71 (0,54; 0,94)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego wg systemu Gleasona dane estymowane	≤7	HR=0,67 (0,51; 0,88)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	≥8	HR=0,60 (0,47; 0,76)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Obecność przerzutów dane estymowane	Do wątroby	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,697 (0,436; 1,114)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Do płuc	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,760 (0,493; 1,172)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Region geograficzny dane estymowane	Europa	HR=0,64 (0,50; 0,82)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Ameryka Północna	HR=0,63 (0,47; 0,83)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Pozostałe regiony	HR=0,64 (0,51; 0,80)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Przyjmowanie kortykosteroidów dane estymowane	Tak	HR=0,685 (0,55; 0,86)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Nie	HR=0,50 (0,38; 0,67)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Liczba terapii hormonalnych (przed badaniem) dane estymowane	≤2	HR=0,59 (0,46; 0,75)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>2	HR=0,68 (0,53; 0,88)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Liczba cykli chemioterapii (przed badaniem) dane estymowane	1	HR=0,59 (0,48; 0,73)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	≥2	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,74 (0,54; 1,03)	n/d	Wysoka	Krytyczna
Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-ce] dane estymowane	≤4,4	HR=0,53 (0,40; 0,71)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	4,4-7,2	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,73 (0,53; 1,02)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>7,2	HR=0,67 (0,50; 0,90)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce] dane estymowane	≤24,2	HR=0,54 (0,40; 0,71)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	24,2-59,3	HR=0,68 (0,50; 0,92)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>59,3	HR=0,66 (0,47; 0,93)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce] dane estymowane	<12,0	HR=0,49 (0,34; 0,70)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	12,0-26,9	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,69 (0,47; 1,01)**	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>26,9	HR=0,54 (0,35; 0,82)***	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Rodzaj progresji dane estymowane	Ocena tylko na podstawie stężenia PSA	HR=0,62 (0,46; 0,83)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Radiograficzna±PSA	HR=0,64 (0,52; 0,80)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Liczba zmian kostnych dane estymowane	≤20	HR=0,59 (0,46; 0,75)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>20	HR=0,67 (0,52; 0,87)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Choroba trzewna (wątroby lub płuc) na początku badania dane estymowane	Nie	HR=0,56 (0,46; 0,69)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Tak	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,78 (0,56; 1,09)	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Stężenie PSA (mediana: ENZ=107,7; BSC=128,3) [ng/ml] dane estymowane	≤mediana	HR=0,67 (0,50; 0,89)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>mediana	HR=0,62 (0,50; 0,78)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Stężenie PSA [ng/ml] dane estymowane	<40,2	HR=0,55 (0,36; 0,85)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	40,2 do <111,2	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,69 (0,47; 1,02)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	111,2 do <406,2	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,73 (0,53; 1,01)	n/d	Wysoka	Krytyczna
	≥406,2	HR=0,53 (0,39; 0,73)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Stężenie LDH dane estymowane	≤mediana	HR=0,63 (0,46; 0,86)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>mediana	HR=0,61 (0,50; 0,76)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Poziom hemoglobiny dane estymowane	≤mediana	HR=0,68 (0,55; 0,85)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	>mediana	HR=0,50 (0,37; 0,68)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zgony									
Dane dla 520 zgonów									
Zgony z powodu progresji choroby 14,4 m-ca		OR=0,56 (0,44; 0,72)	RD=-0,14 (-0,20; -0,08) NNT=8 (5; 13)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Zgony z innych powodów 14,4 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,84 (0,42; 1,68)	RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	Wysoka	Krytyczna
Zgony z nieznanymi powodów 14,4 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,85 (0,33; 2,18)	RD=-0,003 (-0,02; 0,01)	Wysoka	Krytyczna
Dane dla 645 zgonów								
Zgony z powodu progresji choroby 14,4 m-ca	OR=0,63 (0,50; 0,81)	RD=-0,11 (-0,17; -0,05) NNT=10 (6; 20)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zgony z innych powodów 14,4 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,70 (0,38; 1,27)	RD=-0,01 (-0,04; 0,01)	Wysoka	Krytyczna
Zgony z nieznanymi powodów 14,4 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,28 (0,59; 2,80)	RD=0,01 (-0,01; 0,02)	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)								
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P								
Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena do 25. tygodnia terapii) 14,4 m-ca	OR=4,33 (2,97; 6,31)	RD=0,28 (0,22; 0,33) NNT=4 (4; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P								
Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena do 25. tygodnia terapii) 14,4 m-ca	OR=0,60 (0,45; 0,80)	RD=-0,13 (-0,20; -0,06) NNT=8 (5; 17)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=5,3 (b/d)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
FACT-P, wynik całkowity (zmiana)								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=10,28 (SE=1,16)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
FACT-P, sprawność fizyczna (zmiana)								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=2,25 (SE=0,34)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (zmiana)								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=0,55 (SE=0,24)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
FACT-P, ocena emocjonalna (zmiana)								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=1,47 (SE=0,24)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
FACT-P, funkcjonowanie (zmiana)								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=2,07 (SE=0,32)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego (zmiana)								
Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania 14,4 mc-e	MD=3,19 (SE=0,42)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ocena progresji choroby								
Wskaźniki progresji								
Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce] dane estymowane	HR=0,248 (0,204; 0,303)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Analiza wrażliwości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA								
Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce] (z wykluczeniem danych dla chorych, u których oceny progresji dokonano po rozpoczęciu nowej terapii) dane estymowane	HR=0,294 (0,242; 0,356)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)			
Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w podgrupach									
Wiek dane estymowane	<75 lat	HR=0,290 (0,232; 0,364)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	≥75 lat	HR=0,135 (0,086; 0,212)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Region geograficzny	Europa	HR=0,28 (0,22; 0,36)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ameryka Północna	HR=0,25 (0,17; 0,38)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Przyjmowanie kortykosteroidów dane estymowane	Tak	HR=0,44 (0,33; 0,59)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Nie	HR=0,145 (0,11; 0,19)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Stężenie PSA [ng/ml] dane estymowane	<40,2	HR=0,20 (0,14; 0,30)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	40,2 do <111,2	HR=0,25 (0,17; 0,38)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	111,2 do <406,2	HR=0,23 (0,15; 0,34)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	≥406,2	HR=0,31 (0,20; 0,48)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce]									
Populacja ITT dane estymowane		HR=0,404 (0,350; 0,466)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza wrażliwości rPFS								
Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce] (wynik po ponownej analizie punktu końcowego, z wykluczeniem 47% danych, które pierwotnie powinny być wykluczone) [#] dane estymowane	HR=0,40 (0,32; 0,50)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<u>rPFS z uwzględnieniem danych dla:</u> potwierdzonej radiograficznie progresji; zgonów bez potwierdzonej radiograficznie progresji dane estymowane	HR=0,42 (0,34; 0,53)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
<u>rPFS z uwzględnieniem danych dla:</u> potwierdzonej radiograficznie progresji; potwierdzonej klinicznie progresji; zgonów bez potwierdzonej progresji dane estymowane	HR=0,36 (0,32; 0,42)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
rPFS z uwzględnieniem danych dla: progresji na podstawie zmian kostnych; zdarzeń kostnych; zgonów bez potwierdzonych zdarzeń kostnych lub zgonów bez potwierdzonej progresji na podstawie zmian kostnych dane estymowane								
	HR=0,41 (0,36; 0,48)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Analiza rPFS w podgrupach								
Wiek dane estymowane	<75 lat	HR=0,447 (0,379; 0,528)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	≥75 lat	HR=0,271 (0,201; 0,367)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Region geograficzny	Europa	HR=0,38 (0,32; 0,47)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ameryka Północna	HR=0,45 (0,35; 0,57)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Obecność przerzutów dane estymowane	Do wątroby	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,645 (0,413; 1,008)	n/d	Wysoka	Wysoka
	Do płuc	HR=0,427 (0,298; 0,612)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Przyjmowanie kortykosteroidów dane estymowane	Tak	HR=0,60 (0,49; 0,73)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Nie	HR=0,255 (0,21; 0,32)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-ce] dane estymowane	≤4,4	HR=0,39 (0,31; 0,50)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	4,4-7,2	HR=0,43 (0,33; 0,55)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	>7,2	HR=0,40 (0,31; 0,51)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce] dane estymowane	≤24,2	HR=0,49 (0,38; 0,62)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	24,2-59,3	HR=0,37 (0,29; 0,47)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	>59,3	HR=0,36 (0,28; 0,46)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce] dane estymowane	<12,0	HR=0,44 (0,33; 0,60)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	12,0-26,9	HR=0,42 (0,31; 0,58) ^{##}	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	>26,9	HR=0,33 (0,23; 0,46) ^{###}	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Stężenie PSA [ng/ml] dane estymowane	<40,2	HR=0,38 (0,28; 0,52)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	40,2 do <111,2	HR=0,39 (0,28; 0,52)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	111,2 do <406,2	HR=0,40 (0,30; 0,53)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	≥406,2	HR=0,41 (0,31; 0,55)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Odpowiedź na leczenie									
Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA									
Odpowiedź na leczenie na podstawie ≥1 oceny PSA po rozpoczęciu badania									
Populacja ITT 14,4 m-ca		OR=2,22 (1,55; 3,17)	RD=0,09 (0,04; 0,13) NNT=12 (8; 25)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych) 14,4 m-ca	OR=35,87 (11,37; 113,19)	RD=0,24 (0,21; 0,27) NNT=5 (4; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych) 14,4 m-ca	OR=76,41 (31,22; 187,04)	RD=0,53 (0,49; 0,56) NNT=2 (2; 2)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Analiza spadku stężenia PSA $\geq 90\%$ w podgrupach								
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych) dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy	OR=104,36 (32,68; 333,24)	RD=0,48 (0,42; 0,54) NNT=3 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza spadku stężenia PSA $\geq 50\%$ w podgrupach									
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych) dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy		OR=478,64 (184,16; 1244,02)	RD=0,87 (0,82; 0,91) NNT=2 (2; 2)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Region geograficzny	Europa	OR=67,18 (24,57; 183,68)	RD=0,53 (0,48; 0,58) NNT=2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ameryka Północna	OR=44,67 (13,86; 143,90)	RD=0,49 (0,42; 0,55) NNT=3 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Obecność przerzutów 14,4 m-ca	Do wątroby	OR=8,53 (1,92; 37,92)	RD=0,29 (0,16; 0,41) NNT=4 (3; 7)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Do płuc	OR=20,60 (6,11; 69,39)	RD=0,47 (0,37; 0,58) NNT=3 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-ce] 14,4 m-ca	≤4,4	OR=46,74 (16,76; 130,35)	RD=0,56 (0,49; 0,63) NNT=2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	4,4-7,2	OR=66,50 (16,12; 274,35)	RD=0,52 (0,46; 0,58) NNT=2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce] 14,4 m-ca	<12,0	OR=27,08 (6,43; 114,02)	RD=0,40 (0,31; 0,48) NNT=3 (3; 4)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	12,0-26,9	OR=97,30 (13,22; 716,08)	RD=0,54 (0,46; 0,62) NNT=2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	>26,9	OR=13,61 (7,90; 23,46)	RD=0,65 (0,58; 0,72) NNT=2 (2; 2)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich									
Odpowiedź na leczenie (≥30% redukcja sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym) 14,4 m-ca		OR=11,08 (5,32; 23,11)	RD=0,27 (0,22; 0,32) NNT=4 (4; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)			
Objektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) 14,4 m-ca									
	OR=10,17 (4,87; 21,23)	RD=0,25 (0,20; 0,30) NNT=4 (4; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
Analiza objektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach									
Objektywna odpowiedź na leczenie dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy									
	OR=32,02 (15,19; 67,50)	RD=0,52 (0,46; 0,59) NNT=2 (2; 3)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka	
Region geograficzny	Europa	OR=7,90 (4,17; 14,96)	RD=0,24 (0,19; 0,29) NNT=5 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ameryka Północna	OR=11,83 (4,22; 33,20)	RD=0,24 (0,18; 0,30) NNT=5 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Obecność przerzutów 14,4 m-ca	Do wątroby	OR=5,92 (0,75; 46,90)	RD=0,12 (0,03; 0,22) NNT=9 (5; 34)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Do płuc	OR=7,81 (2,30; 26,60)	RD=0,24 (0,15; 0,34) NNT=5 (3; 7)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P									
≥1 ocena jakości życia po rozpoczęciu badania 14,4 m-ca		OR=3,39 (2,39; 4,83)	RD=0,25 (0,19; 0,31) NNT=4 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w podgrupach									
Region geograficzny	Europa	OR=3,39 (2,31; 4,97)	RD=0,25 (0,18; 0,32) NNT=4 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Ameryka Północna	OR=3,59 (2,14; 6,04)	RD=0,25 (0,16; 0,34) NNT=4 (3; 7)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA w podgrupach [%]									
Wiek [lata]	<75	MD=50,0 (b/d) p<0,001^	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	≥75	MD=60,1 (b/d) p<0,001^	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Nasilienie bólu								
Zmniejszenie nasilenia bólu Chorzy, dla których możliwa była ocena nasilenia bólu 13 tygodni	OR=11,41 (1,39; 93,66)	RD=0,38 (0,19; 0,57) NNT=3 (2; 6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Progresja bólu Chorzy, dla których możliwa była ocena nasilenia bólu 13 tygodni	TAK p=0,0018 [^]		n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Zdarzenia kostne								
Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych [m-ce]								
Populacja ITT dane estymowane	HR=0,688 (0,566; 0,835)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych podczas leczenia [m-ce] dane estymowane	HR=0,47 (0,36; 0,63)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych w podgrupach [m-ce]									
Region geograficzny	Europa	HR=0,57 (0,44; 0,73)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka
	Ameryka Północna	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,81 (0,57; 1,14)	n/d	Wysoka	Wysoka
Zdarzenia kostne (radioterapia lub zabieg chirurgiczny na kościach, patologiczne złamanie kości, kompresja rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego)									
Populacja ITT		n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,84 (0,66; 1,08)	RD=-0,04 (-0,10; 0,02)	Wysoka	Wysoka

Podgrupa okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR/MD (95% CI)	RD (95% CI)		
Zdarzenia kostne w podgrupach								
Zdarzenia kostne dane dla chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 m-cy	OR=0,28 (0,19; 0,41)	RD=-0,24 (-0,31; -0,18) NNT=5 (4; 6)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Wysoka

*w dokumencie EMA 2013 zostały przedstawione wartości do 3. miejsca po przecinku (HR=0,620, 95% CI: 0,525; 0,733),

**w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,68 (95% CI: 0,46; 1,01), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

***w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,56 (95% CI: 0,37; 0,85), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

#wykluczono dane dla chorych, u których:

- ⊕ nie stwierdzono progresji w ostatnim obrazie radiograficznym lub potwierdzenie progresji odbywało się po rozpoczęciu leczenia, wystąpieniu zdarzeń kostnych lub rozpoczęciu radioterapii lub leczenia chirurgicznego;
- ⊕ w ostatnim obrazie radiograficznym kości nie stwierdzono progresji lub stwierdzono zdarzenia kostne (patologiczne lub niepatologiczne), które mają wpływ na interpretację obrazu;
- ⊕ nie stwierdzono progresji w ostatnim obrazie radiograficznym, u chorych, u których nową terapię rozpoczęto przed zakończeniem poprzedniej lub przed stwierdzeniem progresji;
- ⊕ nie stwierdzono progresji w ostatnim obrazie radiograficznym, u chorych, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne lub radioterapię w celu leczenia zmian związanych z rakiem gruczołu krokowego lub innych, które mogą mieć wpływ na interpretację obrazów

w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,42 (95% CI: 0,30; 0,57), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

w abstrakcie konferencyjnym podano dane niespójne z danymi przedstawionymi we wprowadzeniu do abstraktu konferencyjnego, HR podany we wprowadzeniu wynosi 0,33 (95% CI: 0,23; 0,45), różnica w danych nie wpływa na istotność statystyczną różnicy między grupami;

^p-wartość podana w abstrakcie konferencyjnym

Źródło: opracowanie własne

Tabela 35.

Podsumowanie skuteczności dla porównania enzalutamidu względem octanu abirateronu na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* w czasie około 13,6 m-ca lub dane estymowane – porównanie pośrednie

Podgrupa, okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce]								
Populacja ITT (dane dla 53,8% zgonów w badaniu <i>AFFIRM</i> i 64,9% zgonów w badaniu <i>COU-AA-301</i>), dane estymowane	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,91 (0,73; 1,13)	n/d	Średnia	Krytyczna
Populacja ITT (dane dla 61,2% zgonów w badaniu <i>AFFIRM</i> i 64,9% zgonów w badaniu <i>COU-AA-301</i>), dane estymowane	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,94 (0,76; 1,16)	n/d	Średnia	Krytyczna
Analiza wrażliwości OS								
Analiza wieloczynnikowa OS wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania dane estymowane	HR=0,76 (0,61; 0,96)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Podgrupa, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Analiza OS z uwzględnieniem danych od pierwszej dawki docetakselu dane estymowane		n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,89 (0,72; 1,10)	n/d	Średnia	Krytyczna
Analiza OS z uwzględnieniem danych od ostatniej dawki docetakselu dane estymowane		n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,91 (0,69; 1,20)	n/d	Średnia	Krytyczna
Analiza OS w podgrupach									
Wiek dane estymowane	<65 lat	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,91 (0,60; 1,39)	n/d	Średnia	Krytyczna
	≥65 lat	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,83 (0,63; 1,09)	n/d	Średnia	Krytyczna
	<75	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,81 (0,62; 1,06)	n/d	Średnia	Krytyczna
	≥75 lat	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,95 (0,60; 1,49)	n/d	Średnia	Krytyczna

Podgrupa, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Choroba trzewna (wątroby lub płuc) na początku badania dane estymowane	Nie	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,81 (0,62; 1,06)	n/d	Średnia	Krytyczna
	Tak	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,99 (0,64; 1,53)	n/d	Średnia	Krytyczna
Wynik ECOG na początku badania dane estymowane	0-1	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,84 (0,66; 1,07)	n/d	Średnia	Krytyczna
	2*	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,84 (0,44; 1,63)	n/d	Średnia	Krytyczna
Średnie nasilenie bólu w BPI-SF dane estymowane	<4	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,86 (0,63; 1,16)	n/d	Średnia	Krytyczna
	≥4	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,91 (0,64; 1,29)	n/d	Średnia	Krytyczna

Podgrupa, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Region geograficzny dane estymowane	Ameryka Północna	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,93 (0,66; 1,31)	n/d	Średnia	Krytyczna
	Pozostałe regiony	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,80 (0,58; 1,10)	n/d	Średnia	Krytyczna
Przyjmowanie kortykosteroidów dane estymowane	Tak	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,87 (0,63; 1,20)	n/d	Średnia	Krytyczna
	Nie	HR=0,66 (0,47; 0,93)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Liczba cykli chemioterapii (przed badaniem) dane estymowane	1	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,83 (0,63; 1,10)	n/d	Średnia	Krytyczna
	≥2**	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,91 (0,60; 1,38)	n/d	Średnia	Krytyczna

Podgrupa, okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Rodzaj progresji dane estymowane	Ocena tylko na podstawie PSA	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,98 (0,65; 1,49)	n/d	Średnia	Krytyczna
	Radiograficzna ± PSA	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,82 (0,62; 1,09)	n/d	Średnia	Krytyczna
Stężenie PSA dane estymowane	≤mediana	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,85 (0,59; 1,22)	n/d	Średnia	Krytyczna
	>mediana	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,95 (0,71; 1,29)	n/d	Średnia	Krytyczna
Stężenie LDH dane estymowane	≤mediana	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,84 (0,57; 1,25)	n/d	Średnia	Krytyczna
	>mediana	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=0,79 (0,60; 1,05)	n/d	Średnia	Krytyczna

Podgrupa, okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)			
Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)									
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P									
Populacja ITT Okres obserwacji rozbieżny	OR=2,19 (1,35; 3,55)	RD=0,12 (0,03; 0,21)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Krytyczna	
Progresja choroby									
Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce]									
Populacja ITT dane estymowane	HR=0,39 (0,30; 0,52)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka	
Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w podgrupach									
Wiek dane estymowane	<75	HR=0,48 (0,34; 0,66)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka
	≥75 lat	HR=0,18 (0,10; 0,33)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka

Podgrupa, okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)			
Czas przeżycia wolny od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce]*									
Populacja ITT dane estymowane		HR=0,61 (0,50; 0,75)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka
Analiza rPFS w podgrupach									
Wiek dane estymowane	<75	HR=0,68 (0,54; 0,85)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka
	≥75 lat	HR=0,41 (0,28; 0,61)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka
Odpowiedź na leczenie									
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥ 50% względem wartości początkowych)									
Populacja ITT Około 13,6 m-ca		OR=10,88 (3,99; 29,73)	RD=0,29 (0,24; 0,34) NNT=4 (3; 5)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Podgrupa, okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	HR/OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Objektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)								
Populacja ITT Około 13,6 m-ca	OR=1,97 (0,77; 5,06)	RD=0,14 (0,08; 0,20) NNT=8 (6; 15)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Wysoka
Zdarzenia kostne								
Czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych [m-ce]								
Populacja ITT dane estymowane	n/d	n/d	n/d	n/d	HR=1,12 (0,82; 1,54)	n/d	Średnia	Wysoka
Częstość występowania zdarzeń kostnych								
Populacja ITT Okres obserwacji rozbieżny	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,94 (0,65; 1,37)	RD=-0,02 (-0,10; 0,06)	Średnia	Wysoka

Źródło: opracowanie własne

7.13. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC

Ocena profilu bezpieczeństwa ENZ względem BSC została przedstawiona na podstawie porównania bezpośredniego, w związku z tym przedstawiono ją jako pierwszą, pomimo tego, iż BSC nie jest komparatorem.

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu w porównaniu z BSC został oceniony na podstawie badania *AFFIRM* względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem (możliwie związane z leczeniem, prawdopodobnie związane z leczeniem oraz definitywnie związane z leczeniem);
- ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA.

Spośród dostępnych danych, uwzględniano jedynie te dla populacji ogółem (nie przedstawiano wyników w podgrupach), ponieważ uzano za zasadne oprzeć wnioski na temat profilu bezpieczeństwa na podstawie danych dla wszystkich chorych, czyli w całej populacji docelowej.

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia lub o nasileniu 1. lub 2. stopnia przedstawiano tylko w przypadku, gdy wystąpiły u co najmniej 1% chorych w którejkolwiek z grup, w pozostałych przypadkach przedstawiano wszystkie dostępne dane.

Z każdego z odnalezionych dokumentów uwzględniano jedynie najdłuższy okres obserwacji, chyba że krótszy okres umożliwiał przeprowadzenie porównania pośredniego, wówczas uwzględniano także krótszy.

Ze względu na znaczne różnice w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych w grupach: badanej i kontrolnej analiza bezpieczeństwa ENZ względem BSC została wykonana jakościowo, z zachowaniem podejścia konserwatywnego. W opinii analityków różnice między tymi okresami raportowania można uznać za znaczące, należy jednak mieć na uwadze fakt, że zazwyczaj w badaniach klinicznych, gdzie chory leczony jest do momentu progresji choroby, interwencja aktywna podawana jest dłużej, niż BSC, ponieważ progresja choroby zazwyczaj występuje później u tych chorych. W związku z tym zdecydowano się

także na ilościowe przedstawienie wyników, które zostały zamieszczone w załączniku (Rozdział 11.1).

Zdarzenia niepożądane raportowano w okresie leczenia oraz przez kolejne 30 dni (dane z publikacji *Scher 2012* oraz dokumentu *EMA 2013*) lub 60 dni (dane z dokumentu *FDA 2012*) lub krócej jeśli chory podjął leczenie inną terapią. W grupie ENZ okres raportowania wyniósł więc do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie BSC do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.

W poniższych podrozdziałach częstość zdarzeń niepożądanych przedstawiono następująco: wiersz oznaczony jako minimum 3. stopień nasilenia dotyczy najbliższego powyższego zdarzenia niepożądanego (np. wiersze podpisane: neutropenia i minimum 3. stopień nasilenia oznaczają kolejno: częstość występowania neutropenii ogółem, a następnie częstość występowania neutropenii w co najmniej 3. stopniu nasilenia).

7.13.1. Zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem

Uwzględniając rozbieżności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem, można by przypuszczać, że ENZ cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż BSC, ponieważ odsetek zdarzeń, jaki wystąpił podczas długiego czasu stosowania ENZ był porównywalny lub tylko w nielicznych przypadkach większy niż podczas krótkiego czasu stosowania BSC.

Szczegóły znajdują się poniżej.

Tabela 36.

Częstość występowania zdarzeń co najmniej możliwie związanych z leczeniem na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Leukopenia				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399
Neutropenia				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	9 (1,1)	800	0 (0,0)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia psychiczne				
Halucynacje wzrokowe				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	10 (1,3)	800	0 (0,0)	399
Niepokój				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	51 (6,4)	800	16 (4,0)	399
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	93 (11,6)	800	22 (5,5)	399
Napady drgawkowe				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399
Zaburzenia koncentracji				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399
Zaburzenia pamięci				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399
Zaburzenia poznawcze				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399
Zanik pamięci				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399
Zaburzenia naczyniowe				
Nadciśnienie				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	49 (6,1)	800	11 (2,8)	399
Uderzenia gorąca				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Suchość skóry				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399
Świąd				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	29 (3,6)	800	5 (1,3)	399
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Niepatologiczne złamania				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	28 (3,5)	800	3 (0,8)	399
Upadki				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	32 (4,0)	800	5 (1,3)	399

Źródło: opracowanie własne

7.13.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Pomimo dłuższego czasu raportowania, stosowanie ENZ w porównaniu do BSC wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych o minimum 3. stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ogółem i o minimum 3. stopniu nasilenia), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (ogółem i o minimum 3. stopniu nasilenia), zdarzeń niepożądanych związanych z odstawieniem, prowadzących do redukcji dawki lub prowadzących do tymczasowego przerwania przyjmowania leku.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 37.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	785 (98,1)	800	390 (97,7)	399
Minimum 3. stopień nasilenia*				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	362 (45,3)	800	212 (53,1)	399
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem[#]				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	268 (33,5)	800	154 (38,6)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012) ^{##}	279 (34,9)	800	149 (37,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	227 (28,4)	800	134 (33,6)	399
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	23 (2,9)	800	14 (3,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	23 (2,9)	800	14 (3,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012) ^{##}	26 (3,3)**	800	15 (3,8)***	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z odstawieniem leku				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	128 (16,0)	800	73 (18,3)	399
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	11 (2,8)	399
Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	102 (12,8)	800	61 (15,3)	399

*estymowany czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w co najmniej 3. stopniu nasilenia wynosił: 12,6 miesiąca w grupie ENZ i 4,2 miesiąca w grupie BSC;

**najczęściej występowały: ogólne obniżenie sprawności fizycznej (0,9%) i posocznica (0,6%);

***najczęściej występowały: ogólne obniżenie sprawności fizycznej (1,3%) i encefalopatia wątrobowa (0,5%);

#ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem wystąpiły u około 6% chorych w każdej z grup;

dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Uwzględniając fakt, iż ENZ stosowano ponad dwukrotnie dłużej niż BSC można przypuszczać, że ENZ nie powoduje znaczącego wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	285 (35,6)	800	117 (29,3)	399
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	42 (5,3)	800	23 (5,8)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenie płuc [#]				
AFFIRM (FDA 2012)* **	66 (8,3)	800	18 (4,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
AFFIRM (FDA 2012)	17 (2,1)	800	4 (1,0)	399
Zakażenia dróg moczowych				
AFFIRM (EMA 2013)	63 (7,9)	800	28 (7,0)	399
Ciężkie zakażenia dróg moczowych				
AFFIRM (EMA 2013)	7 (0,9)	800	5 (1,3)	399
Zakażenia górnych dróg oddechowych***				
AFFIRM (FDA 2012)*	87 (10,9)	800	26 (6,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
AFFIRM (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	1 (0,3)	399
Ciężkie zapalenie płuc [#]				
AFFIRM (EMA 2013)	13 (1,6)	800	6 (1,5)	399
Ciężkie zapalenie płuc (nieprowadzące do zgonu) [#]				
AFFIRM (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

**w tym: zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie płuc;

***w tym: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie krtani;

[#] zapalenie płuc wg klasyfikacji MedDRA należy do grupy zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, jednak umieszczono je w tej tabeli dla zachowania większej przejrzystości w dokumencie;

Źródło: opracowanie własne

7.13.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Pomimo rozbieżności w czasie raportowania, odnotowano przewagę ENZ względem BSC w częstotliwości występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), ciężkiego bólu nowotworowego oraz ciężkich przerzutów do kości.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	33 (4,1)	800	21 (5,3)	399
Ciężkie bolesne przerzuty (nieprowadzące do zgonu)				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	3 (0,8)	399
Ciężki ból nowotworowy				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	8 (1,0)	800	5 (1,3)	399
Ciężki ból związany z przerzutami				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	3 (0,8)	399
Ciężkie przerzuty do kości				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	1 (0,1)	800	5 (1,3)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;
Źródło: opracowanie własne

7.13.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Uwzględniając rozbieżności w czasie raportowania zaburzeń krwi i układu chłonnego można przypuszczać, że ENZ cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż BSC.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 40

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	134 (16,8)	800	84 (21,1)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	25 (3,1)	800	15 (3,8)	399
Małopłytkowość				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	64 (8,0)	797	28 (7,1)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	797	4 (1,0)	395
Neutropenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	121 (15,2)	797	25 (6,3)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	797	0 (0,0)	395
Niedokrwistość				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	115 (14,4)	800	76 (19,0)	399
Ciężka niedokrwistość				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	21 (2,6)	800	12 (3,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Pomimo dłuższego czasu raportowania, stosowanie ENZ nie spowodowało znacznego zwiększenia częstości występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w porównaniu do BSC.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	280 (35,0)	800	155 (38,8)	399
Hiperglikemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	720 (90,3)	797	342 (86,6)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	18 (2,3)	797	10 (2,5)	395
Hiperkalcemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	25 (3,1)	797	12 (3,0)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	797	0 (0,0)	395
Hiperkaliemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	28 (3,5)	797	19 (4,8)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	3 (0,8)	395
Hipermagnezemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	68 (8,5)	797	44 (11,1)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	797	1 (0,3)	395
Hipofosfatemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	96 (12,0)	797	37 (9,4)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	23 (2,9)	797	10 (2,5)	395

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Hipokalcemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	76 (9,5)	797	46 (11,6)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	797	15 (3,8)	395
Hipokaliemia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	29 (3,6)	797	22 (5,6)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	6 (0,8)	797	4 (1,0)	395
Zmniejszenie łaknienia				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	225 (28,1)	800	121 (30,3)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;
Źródło: opracowanie własne

7.13.7. Zaburzenia psychiczne

Po uwzględnieniu faktu, iż ENZ stosowano ponad dwukrotnie dłużej niż BSC można przypuszczać, że ENZ nie powoduje znaczącego wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych z kategorii zaburzeń psychicznych.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia psychiczne				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	199 (24,9)	800	77 (19,3)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Bezsensowność				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	70 (8,8)	800	24 (6,0)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	70 (8,8)	800	24 (6,0)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	2 (0,5)	399
Depresja				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	44 (5,5)	800	18 (4,5)	399
Halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi***				
1. lub 2. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12** (1,5)	800	2 (0,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Ciężkie halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Niepokój				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	51 (6,4)	800	16 (4,0)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	52 (6,5)	800	16 (4,0)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399
Zaburzenia psychiczne (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji)				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	34 (4,3)	800	7 (1,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

** głównie halucynacje wzrokowe;

***większość halucynacji wizualnych ustąpiła samoistnie;

Źródło: opracowanie własne

7.13.8. Zaburzenia układu nerwowego

Ze względu na rozbieżności w czasie raportowania wyniki dotyczące zaburzeń układu nerwowego mogą świadczyć o tym, że ENZ nie zwiększa znacząco częstości występowania zaburzeń w obrębie tego układu.

Szczegóły znajdują się poniżej w tabeli.

Tabela 43.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	389 (48,6)	800	149 (37,3)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	89 (11,1)	800	33 (8,3)	399
Ból głowy				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	93 (11,6)	800	22 (5,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	97 (12,1)	800	22 (5,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	7 (0,9)	800	0 (0,0)	399
Ciężka kompresja korzeni nerwowych				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	4 (1,0)	399
Kompresja rdzenia kręgowego				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	51 (6,4)	800	18 (4,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	53 (6,6)	800	18 (4,5)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Kompresja rdzenia kręgowego wg kryteriów formularza raportowania przypadków SRE^{###}				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	66 (8,3)	800	29 (7,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	48 (6,0)	800	15 (3,8)	399
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	48 (6,0)	800	15 (3,8)	399
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego (nie prowadząca do zgonu)				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	50 (6,3)	800	15 (3,8)	399
Kompresja rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego^{#, ##}				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	60 (7,5)	800	19 (4,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia^{#, ##}				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	53 (6,6)	800	15 (3,8)	399
Napady drgawkowe^{*** ^}				
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399
Minimum 3. stopień nasilenia^{**}				
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399
Niedoczulica				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	32 (4,0)	800	7 (1,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399
Parestezje				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	53 (6,6)	800	18 (4,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	55 (6,9)	800	22 (5,5)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness/vertigo</i>)^^				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	76 (9,5)	800	30 (7,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	800	2 (0,5)	399
Zespół ogona końskiego				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399
Zgłoszone przez chorych zdarzenia niepożądane potencjalnie mogące być napadami drgawkowymi***				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	18 (2,3)	800	8 (2,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

**1 przypadek napadów drgawkowych wymagał interwencji medycznej, pozostałe 4 przypadki uległy samoograniczeniu i nie obserwowano nawrotów po zakończeniu leczenia;

***w tym: omdlenie, stan przedomdleniowy, utrata świadomości, obniżona świadomość, encefalopatia, przemijający atak niedokrwienny;

#większość ze zdarzeń niepożądanych ustąpiła (wraz z ew. powikłaniami) w obydwu grupach;

##w tabeli dokumentu FDA 2012 podano dane dotyczące częstości występowania kompresji rdzenia kręgowego i zespołu ogona końskiego, natomiast w tekście dokumentu FDA 2012 podano częstość występowania kompresji rdzenia kręgowego lub zespołu ogona końskiego, w obydwu przypadkach częstości są takie same;

###badacze raportowali wszystkie zdarzenia związane z układem kostnym (w tym kompresja rdzenia kręgowego i patologiczne złamania kości);

^odnotowano dodatkowo 4 zdarzenia drgawkopodobne; wg analizy FDA w grupie ENZ wystąpiło 7 napadów drgawkowych, a w grupie BSC nie wystąpiły napady drgawkowe

^^ *vertigo* wg klasyfikacji MedDRA znajduje się w grupie zaburzeń ucha i błędnika. Żeby zachować jednak przejrzystość niniejszej analizy, umieszczono ten punkt końcowy w tej tabeli;

Źródło: opracowanie własne

7.13.9. Zaburzenia serca

Rozbieżności w okresach obserwacji mogą świadczyć o przewadze ENZ nad BSC, ponieważ pomimo ponad dwukrotnie dłuższego czasu raportowania zdarzeń w grupie ENZ nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania zaburzeń serca.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia serca*				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	49 (6,1)	800	30 (7,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	7 (0,9)	800	8 (2,0)	399
QTcF** >500 ms lub wzrost > 60 ms po początkowej fazie badania				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)***	9*** (1,1)	800	1 (0,3)	399
Zawał mięśnia sercowego				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	2 (0,3)	800	2 (0,5)	399

*zdarzenia klinicznie istotne, nie odnotowano jednak klinicznie istotnych zmian w funkcjonowaniu serca (na podstawie badań elektrokardiograficznych);

**odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia;

*** dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.10. Zaburzenia naczyniowe

Mając na względzie fakt, że czas raportowania zaburzeń naczyniowych w grupie przyjmującej ENZ był ponad dwukrotnie dłuższy, można by przypuszczać, że stosowanie ENZ nie powoduje znaczącego zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych w opisywanej kategorii.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 45.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia naczyniowe				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	249 (31,1)	800	78 (19,5)	399
Nadciśnienie lub wzrost ciśnienia krwi				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	53 (6,6)	800	13 (3,3)	399
Nadciśnienie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	49 (6,1)	800	11 (2,8)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	51 (6,4)	800	11 (2,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	17 (2,1)	800	5 (1,3)	399
Uderzenia gorąca				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Można przypuszczać, iż stosowanie ENZ nie powoduje znaczącego zwiększenia częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, a wniosek taki można oprzeć o widoczne różnice w czasie raportowania zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 46.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	210 (26,3)	800	102 (25,6)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	10 (2,5)	399
Duszność				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	79 (9,9)	800	39 (9,8)	399
Kaszel				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	47 (5,9)	800	25 (6,3)	399
Krwawienia z nosa				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	26 (3,3)	800	5 (1,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	1 (0,3)	399
Ciężka zatorowość płucna				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	4 (1,0)	399

*dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.12. Zaburzenia żołądka i jelit

Przedstawione odsetki częstości występowania zaburzeń żołądka i jelit mogą podkreślać przewagę ENZ nad BSC ze względu na rozbieżności w czasie raportowania zdarzeń.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 47.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania **AFFIRM** w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelit				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	539 (67,4)	800	279 (69,9)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	31 (3,9)	800	22 (5,5)	399
Biegunka				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	171 (21,4)	800	70 (17,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	174 (21,8)	800	70 (17,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	9 (1,1)	800	1 (0,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	1 (0,3)	399
Ból brzucha				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	41 (5,1)	800	23 (5,8)	399
Nudności				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	265 (33,1)	800	167 (41,9)	399
Wymioty				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	130 (16,3)	800	88 (22,1)	399
Ciężkie wymioty				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	8 (2,0)	399
Zaparcia				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	188 (23,5)	800	110 (27,6)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Po uwzględnieniu rozbieżności w czasie raportowania zdarzeń z tej grupy można przypuszczać, że ENZ ma bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do BSC w odniesieniu do zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zaburzenia funkcjonowania wątroby*				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	6 (1,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia*				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	3 (0,4)	800	3 (0,8)	399

*w tym: hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej;

Źródło: opracowanie własne

7.13.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozbieżności w okresach raportowania mogą wskazywać, iż ENZ nie powoduje zwiększenia częstości występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 49.

Częstość występowania zaburzeń skóry tkanki podskórnej na podstawie badania AFFIRM w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Suchość skóry				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Świąd				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	30 (3,8)	800	5 (1,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.13.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Uwzględniając rozbieżności w czasie raportowania zdarzeń niepożądanych, można przypuszczać, że ENZ cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż BSC pod względem zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej, ponieważ odsetek tych zdarzeń jaki wystąpił podczas długiego czasu stosowania ENZ był porównywalny lub tylko w nielicznych przypadkach większy niż podczas krótkiego czasu stosowania BSC.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 50.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	516 (64,5)	800	259 (64,9)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	17 (4,3)	399
Artralgia				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	152 (19,0)	800	69 (17,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	164 (20,5)	800	69 (17,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	20 (2,5)	800	7 (1,8)	399
Bóle mięśni				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	50 (6,3)	800	26 (6,5)	399
Bóle mięśniowo-szkieletowe				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)*	116 (14,5)	800	46 (11,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	120 (15,0)	800	46 (11,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	62 (7,8)	800	34 (8,5)	399
Ból kończyn				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	119 (14,9)	800	65 (16,3)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ból kostny				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	101 (12,6)	800	61 (15,3)	399
Ciężki ból kostny				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	4 (1,0)	399
Ciężki ból kostny (nie prowadzący do zgonu)				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399
Ból pleców				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	197 (24,6)	800	96 (24,1)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	211 (26,4)	800	97 (24,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	42 (5,3)	800	16 (4,0)	399
Ciężki ból pleców				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	7 (1,8)	399
Oslabienie mięśni				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	74 (9,3)	800	27 (6,8)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	78 (9,8)	800	27 (6,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	7 (1,8)	399
Szttywność mięśniowa				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	21 (2,6)	800	1 (0,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

istnieje niespójność pomiędzy dokumentem *EMA 2013* i publikacją *Scher 2012*. W publikacji *Scher 2012* częstość występowania bólu mięśniowo-szkieletowego w grupie otrzymującej ENZ wynosiła 13,6%, a w grupie otrzymującej BSC 10,0%, przyjęto częstości przedstawione w dokumencie *EMA 2013* ze względu na większą częstość, co stanowi podejście konserwatywne (w obydwu przypadkach istotność statystyczna jest taka sama);

Źródło: opracowanie własne

7.13.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Pomimo dłuższego czasu raportowania, stosowanie ENZ nie spowodowało znacznego zwiększenia częstości występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 51.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	185 (23,1)	800	97 (24,3)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	35 (4,4)	800	23 (5,8)	399
Częstomocz				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	38 (4,8)	800	10 (2,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Krwimocz				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	55 (6,9)	800	18 (4,5)	399
Ciężki krwimocz				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399
Ciężki krwimocz (nie prowadzący do zgonu)				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	5 (1,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	4 (1,0)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zatrzymanie moczu				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	8 (2,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;
Źródło: opracowanie własne

7.13.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w rozbieżnych okresach obserwacji może świadczyć o przewadze ENZ nad BSC, ponieważ pomimo dłuższego czasu raportowania, stosowanie ENZ nie spowodowało znacznego zwiększenia częstości występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	506 (63,3)	800	231 (57,9)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	32 (4,0)	800	25 (6,3)	399
Gorączka				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	54 (6,8)	800	28 (7,0)	399
Ciężka gorączka				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	5 (1,3)	399
Obrzęk obwodowy				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	122 (15,3)	800	53 (13,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	123 (15,4)	800	53 (13,3)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	8 (1,0)	800	3 (0,8)	399
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	17 (2,1)	800	8 (2,0)	399
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (nieprowadzące do zgonu)				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	12 (1,5)	800	4 (1,0)	399
Oslabienie				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	140 (17,5)	800	67 (16,8)	399
Stany osłabienia ***				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	408 (51,0)	800	178 (44,6)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	72 (9,0)	800	37 (9,3)	399
Zmęczenie				
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	269 (33,6)	800	116 (29,1)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	50 (6,3)	800	29 (7,3)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

*** w tym: osłabienie i zmęczenie;

Źródło: opracowanie własne

7.13.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Przedstawione odsetki chorych ze zdarzeniem niepożądanym mogą świadczyć o przewadze ENZ nad BSC, przy uwzględnieniu, iż czas raportowania zdarzeń w grupie ENZ był ponad dwukrotnie dłuższy niż w grupie BSC.

Dane zostały szczegółowo zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	148 (18,5)	800	77 (19,3)	399
Limfopenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	294 (36,9)	797	157 (39,7)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	71 (8,9)	797	47 (11,9)	395
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	81 (10,2)	797	72 (18,2)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	2 (0,5)	395
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	186 (23,3)	797	146 (37,0)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	3 (0,4)	797	4 (1,0)	395
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	23 (2,9)	797	7 (1,8)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	1 (0,3)	395
Nieprawidłowe stężenie kreatyniny				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	77 (9,7)	797	49 (12,4)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	797	1 (0,3)	395

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Niskie stężenie hemoglobiny				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	633 (79,4)	797	321 (81,3)	395
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	36 (4,5)	797	21 (5,3)	395
Spadek masy ciała				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	94 (11,8)	800	41 (10,3)	399

*dane raportowane do stycznia 2012;

***4 przypadki dotyczyły czynników związanych z chorymi;

Źródło: opracowanie własne

7.13.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Uwzględniając rozbieżności w czasie raportowania zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach można podejrzewać, że przedstawione odsetki chorych ze zdarzeniem niepożądanym świadczą o przewadze ENZ nad BSC.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 54.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
Niepatologiczne złamania				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)* [#]	32 (4,0)	800	3 (0,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	11** (1,4)	800	1*** (0,3)	399
Niepatologiczne złamania kończyn górnych				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Niepatologiczne złamania kończyn dolnych				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	9 (1,1)	800	0 (0,0)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399
Niepatologiczne złamania rdzenia kręgowego				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	3 (0,4)	800	1 (0,3)	399
Niepatologiczne złamania w obrębie klatki piersiowej				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Niepatologiczne złamania w obrębie czaszki i twarzoczaszki				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Niepatologiczne złamania niesprecyzowane				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399
Niepatologiczne złamania w obrębie jamy ustnej				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399
Niepatologiczne złamania miednicy				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Ciężkie, patologiczne złamania				
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	12 (1,5)	800	2 (0,5)	399
Ciężkie patologiczne złamania (nieprowadzące do zgonu)				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	13 (1,6)	800	2 (0,5)	399
Upadki lub urazy związane z upadkami^{##}				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	37 (4,6) ^a	800	5 (1,3)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399
Ciężkie upadki lub urazy związane z upadkami				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399
Urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8) ^{###}	800	2 (0,5)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

**większość zdarzeń była przypadkowa;

***4. stopnia nasilenia;

u jednego chorego mogło wystąpić więcej niż 1 złamanie danego typu; wg analizy FDA 2012 niepatologiczne złamania występowały u 2,5% chorych przyjmujących ENZ oraz u 0,8% chorych otrzymujących BSC;

większość zdarzeń (73%) była przypadkowa;

najczęściej raportowano niepatologiczne złamania (1%);

^a po zamknięciu baz w styczniu 2012 roku odnotowano dodatkowo 5 upadków lub urazów związanych z upadkami;

Źródło: opracowanie własne

7.13.20. Parametry życiowe

Analizując rozbieżność w czasie raportowania zdarzeń niepożądanych między grupami, można by przypuszczać, że stosowanie ENZ nie zwiększa częstości występowania zaburzeń parametrów życiowych w porównaniu z BSC.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 55

Ocena parametrów życiowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciśnienie skurczowe > 180 mmHg i wzrost > 40 mmHg				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	26 (3,3)	800	8 (2,0)	399
Ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i jego spadek o więcej niż 30 mmHg				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399
Ciśnienie rozkurczowe poniżej 50 mmHg i jego spadek o więcej niż 20 mmHg				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	3 (0,8)	399

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym ciśnieniem skurczowym lub rozkurczowym				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	46 (5,8)	800	18 (4,5)	399
Tętno poniżej 50 i jego spadek o więcej niż 20 BPM				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	13 (1,6)	800	1 (0,3)	399
Tętno powyżej 120 i jego wzrost o więcej niż 30 BPM				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	4 (0,5)	800	5 (1,3)	399
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym tętnem				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	17 (2,1)	800	6 (1,5)	399
Temperatura powyżej 38°C i jej wzrost o więcej niż 1°C				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	9 (1,1)	800	8 (2,0)	399

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

7.14. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem octanu abirateronu – porównanie pośrednie

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu względem octanu abirateronu został oceniony w ramach porównania pośredniego badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* względem następujących punktów końcowych (wspólnych dla analizowanych badań):

- ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA:
 - ⊗ ciężkie;
 - ⊗ inne niż ciężkie.

Spośród dostępnych danych, uwzględniano jedynie te dla populacji ogółem (nie przedstawiano wyników w podgrupach), ponieważ uzano za zasadne oprzeć wnioski o profilu bezpieczeństwa na podstawie danych dla wszystkich chorych, czyli w całej populacji docelowej.

Zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia lub o nasileniu 1. lub 2. stopnia przedstawiano tylko w przypadku, gdy wystąpiły u co najmniej 1% chorych w którejkolwiek z grup, w pozostałych przypadkach przedstawiano wszystkie dostępne dane.

Z każdego z odnalezionych dokumentów uwzględniano jedynie najdłuższy okres obserwacji, chyba, że krótszy okres umożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego, wówczas uwzględniano także krótszy.

Przykładowy opis parametrów OR i RD znajduje się powyżej (Rozdział 7.13), gdzie przedstawiono porównanie bezpośrednie ENZ względem BSC. W przypadku bezpośredniego porównania odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH ze względu na znaczną rozbieżność w okresie raportowania zdarzeń niepożądanych między grupami. Natomiast w niniejszym rozdziale, gdzie pośrednio porównano bezpieczeństwo stosowania ENZ względem ABI przedstawiono parametry NNT i NNH, ponieważ okres raportowania zdarzeń w tych grupach był zbliżony – około 8,9 m-ca (do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni) w grupie ABI).

Warto nadmienić, iż nieco dłuższy okres raportowania zdarzeń w grupie ENZ wskazuje na podejście konserwatywne.

Przykładowo, dla ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych wartość parametru NNT wyniosła 20 (95% CI: 12; 100), co oznacza, że należy poddać 20 chorych leczeniu ENZ zamiast ABI, aby uniknąć jednego przypadku wystąpienia tego zdarzenia w czasie około 8,9 m-ca.

Z kolei w przypadku ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, obliczono parametr NNH, wyniósł on 20 (95% CI: 10; 1000) i oznacza to, że poddanie 20 chorych leczeniu ENZ zamiast ABI spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku tego zdarzenia w czasie około 8,9 m-ca.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.7.

W poniższych podrozdziałach częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaprezentowano następująco: w pierwszej kolejności przedstawiono wynik ogółem, a w kolejnym wierszu wskazano zdarzenie niepożądane występujące w minimum 3. stopniu nasilenia (np. wiersze podpisane: biegunka i minimum 3. stopień nasilenia oznaczają kolejno: częstość występowania biegunki ogółem, a następnie częstość występowania biegunki w co najmniej 3. stopniu nasilenia).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.14.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między ENZ i ABI w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń ciężkich³⁰ ogółem oraz prowadzących do zgonu.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

³⁰ dotyczy tylko kategorii zdarzenia niepożądane ogółem, w obrębie kategorii mogły wystąpić różnice dla poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych

Tabela 56.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na postawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres raportowania										Okres raportowania		
9,3 m-cy		4 m-ce			8,4 m-ca		4,6 m-ca			Okolo 8,9 m-ca		
Zdarzenia niepożądane ogółem												
785 (98,1)	800	390 (97,7)	399	OR=1,21 (0,52; 2,78) RD=0,004 (-0,01; 0,02)	784 (99,1)	791	390 (99,0)	394	OR=1,15 (0,33; 3,95) RD=0,001 (-0,01; 0,01)	OR=1,05 (0,24; 4,70) RD=0,003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia												
362 (45,3)	800	212 (53,1)	399	OR=0,73 (0,57; 0,93) RD=-0,08 (-0,14; -0,02)	478 (60,4)	791	240 (60,9)	394	OR=0,98 (0,77; 1,26) RD=-0,005 (-0,06; 0,05)	OR=0,74 (0,53; 1,05) RD=-0,08 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane												
268 (33,5)	800	154 (38,6)	399	OR=0,80 (0,62; 1,03) RD=-0,05 (-0,11; 0,01)	335 (42,4)	791	172 (43,7)	394	OR=0,95 (0,74; 1,21) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	OR=0,84 (0,59; 1,20) RD=-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia												
227 (28,4)	800	134 (33,6)	399	OR=0,78 (0,61; 1,01) RD=-0,05 (-0,11; 0,004)	288 (36,4)	791	148 (37,6)	394	OR=0,95 (0,74; 1,22) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	OR=0,82 (0,58; 1,17) RD=-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu												
23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	OR=0,81 (0,41; 1,60)	105 (13,3)	791	61 (15,5)	394	OR=0,84 (0,59; 1,18)	OR=0,96 (0,45; 2,07)	n/d	NIE
				RD=-0,01 (-0,03; 0,02)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	RD=0,01 (-0,04; 0,06)		

Źródło: opracowanie własne

7.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Odnotowano przewagę ENZ nad ABI w przypadku częstości występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem. Natomiast w przypadku ciężkich zaburzeń układu nerwowego ogółem, ciężkiej kompresji rdzenia kręgowego oraz ciężkich zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej ogółem stwierdzono przewagę ABI nad ENZ. Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres raportowania										Okres raportowania		
9,3 m-cy		4 m-ce			8,4 m-ca		4,6 m-ca			Okolo 8,9 m-ca		
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem												
42 (5,3)	800	23 (5,8)	399	OR=0,91 (0,54; 1,53) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	73 (9,2)	791	22 (5,6)	394	OR=1,72 (1,05; 2,81) RD=0,04 (0,01; 0,07)	OR=0,53 (0,26; 1,08) RD=-0,05 (-0,09; -0,01)	NNT=20 (12; 100)	TAK
Ciężkie zakażenia dróg moczowych												
7 (0,9)	800	5 (1,3)	399	OR=0,70 (0,22; 2,21) RD=-0,004 (-0,02; 0,01)	16 (2,0)	791	4 (1,0)	394	OR=2,01 (0,67; 6,06) RD=0,01 (-0,004; 0,02)	OR=0,35 (0,07; 1,72) RD=-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zapalenie płuc												
13 (1,6)	800	6 (1,5)	399	OR=1,08 (0,41; 2,87) RD=0,001 (-0,01; 0,02)	19 (2,4)	791	4 (1,0)	394	OR=2,40 (0,81; 7,10) RD=0,01 (-0,001; 0,03)	OR=0,45 (0,10; 1,93) RD=-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem												
25 (3,1)	800	15 (3,8)	399	OR=0,83 (0,43; 1,58) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	31 (3,9)	791	17 (4,3)	394	OR=0,90 (0,49; 1,66) RD=-0,004 (-0,03; 0,02)	OR=0,92 (0,38; 2,25) RD=-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężka niedokrwiłość												
21 (2,6)	800	12 (3,0)	399	OR=0,87 (0,42; 1,79) RD=-0,004 (-0,02; 0,02)	24 (3,0)	791	14 (3,6)	394	OR=0,85 (0,43; 1,66) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	OR=1,02 (0,38; 2,76) RD=0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem												
89 (11,1)	800	33 (8,3)	399	OR=1,39 (0,91; 2,11) RD=0,03 (-0,01; 0,06)	55 (7,0)	791	34 (8,6)	394	OR=0,79 (0,51; 1,24) RD=-0,02 (-0,05; 0,02)	OR=1,76 (0,95; 3,24) RD=0,05 (0,001; 0,10)	NNH=20 (10; 1000)	TAK
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego												
48 (6,0)	800	15 (3,8)	399	OR=1,63 (0,90; 2,96) RD=0,02 (-0,003; 0,05)	22 (2,8)	791	17 (4,3)	394	OR=0,63 (0,33; 1,21) RD=-0,02 (-0,04; 0,01)	OR=2,59 (1,07; 6,24) RD=0,04 (0,004; 0,08)	NNH=25 (12; 250)	TAK
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem												
17 (2,1)	800	10 (2,5)	399	OR=0,84 (0,38; 1,86) RD=-0,004 (-0,02; 0,01)	26 (3,3)	791	18 (4,6)	394	OR=0,71 (0,38; 1,31) RD=-0,01 (-0,04; 0,01)	OR=1,18 (0,43; 3,24) RD=0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Ciężka zatorowość płucna												
3 (0,4)	800	4 (1,0)	399	OR=0,37 (0,08; 1,67) RD=-0,01 (-0,02; 0,004)	6 (0,8)	791	10 (2,5)	394	OR=0,29 (0,11; 0,81) RD=-0,02 (-0,03; -0,001)	OR=1,28 (0,21; 7,86) RD=0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem												
31 (3,9)	800	22 (5,5)	399	OR=0,69 (0,39; 1,21) RD=-0,02 (-0,04; 0,01)	49 (6,2)	791	26 (6,6)	394	OR=0,93 (0,57; 1,53) RD=-0,004 (-0,03; 0,03)	OR=0,74 (0,35; 1,57) RD=-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
Ciężkie wymioty												
2 (0,3)	800	8 (2,0)	399	OR=0,12 (0,03; 0,58) RD=-0,02 (-0,03; -0,003)	16 (2,0)	791	9 (2,3)	394	OR=0,88 (0,39; 2,02) RD=-0,003 (-0,02; 0,02)	OR=0,14 (0,03; 0,74) RD=-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem												
52 (6,5)	800	17 (4,3)	399	OR=1,56 (0,89; 2,74) RD=0,02 (-0,004; 0,05)	53 (6,7)	791	39 (9,9)	394	OR=0,65 (0,42; 1,01) RD=-0,03 (-0,07; 0,002)	OR=2,40 (1,18; 4,90) RD=0,05 (0,01; 0,10)	NNH=20 (10; 100)	TAK
Ciężki ból kostny												
11 (1,4)	800	4 (1,0)	399	OR=1,38 (0,44; 4,35) RD=0,004 (-0,01; 0,02)	16 (2,0)	791	13 (3,3)	394	OR=0,61 (0,29; 1,27) RD=-0,01 (-0,03; 0,01)	OR=2,26 (0,58; 8,84) RD=0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Ciężki ból pleców												
11 (1,4)	800	7 (1,8)	399	OR=0,78 (0,30; 2,03) RD=-0,004 (-0,02; 0,01)	8 (1,0)	791	11 (2,8)	394	OR=0,36 (0,14; 0,89) RD=-0,02 (-0,04; -0,0001)	OR=2,17 (0,57; 8,19) RD=0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem												
35 (4,4)	800	23 (5,8)	399	OR=0,75 (0,44; 1,28) RD=-0,01 (-0,04; 0,01)	47 (5,9)	791	26 (6,6)	394	OR=0,89 (0,55; 1,47) RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	OR=0,84 (0,41; 1,74) RD=0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Ciężki krwimocz												
12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	OR=1,20 (0,42; 3,43) RD=0,003 (-0,01; 0,02)	11 (1,4)	791	11 (2,8)	394	OR=0,49 (0,21; 1,14) RD=-0,01 (-0,03; 0,004)	OR=2,45 (0,64; 9,43) RD=0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zatrzymanie moczu												
3 (0,4)	800	8 (2,0)	399	OR=0,18 (0,05; 0,70) RD=-0,02 (-0,03; -0,002)	8 (1,0)	791	5 (1,3)	394	OR=0,79 (0,26; 2,45) RD=-0,003 (-0,02; 0,01)	OR=0,23 (0,04; 1,29) RD=-0,02 (-0,04; 0,004)	n/d	NIE
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem												
32 (4,0)	800	25 (6,3)	399	OR=0,62 (0,36; 1,07) RD=-0,02 (-0,05; 0,005)	47 (5,9)	791	30 (7,6)	394	OR=0,77 (0,48; 1,23) RD=-0,02 (-0,05; 0,01)	OR=0,81 (0,39; 1,65) RD=0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Ciężka gorączka												
2 (0,3)	800	5 (1,3)	399	OR=0,20 (0,04; 1,02) RD=-0,01 (-0,02; 0,001)	5 (0,6)	791	9 (2,3)	394	OR=0,27 (0,09; 0,82) RD=-0,02 (-0,03; -0,0008)	OR=0,74 (0,10; 5,26) RD=0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

7.14.3. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie

W grupie leczonej ABI stwierdzono częstsze występowanie zakażeń dróg moczowych oraz nudności, a różnica jest statystycznie istotna na korzyść ENZ. Częstość pozostałych zdarzeń niepożądanych jest podobna u chorych przyjmujących ENZ i ABI.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Mulders 2013)				Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)		ABI		BSC				OR, RD (95% CI)
n (%)	N	n (%)	N			n (%)	N	n (%)	N			
Okres raportowania						Okres raportowania						
9,3 m-cy		4 m-ce				8,4 m-ca		4,6 m-ca		Okolo 8,9 m-ca		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia dróg moczowych												
63 (7,9)	800	28 (7,0)	399	OR=1,13 (0,71; 1,80)	105 (13,3)	791	29 (7,4)	394	OR=1,93 (1,25; 2,96)	OR=0,59 (0,31; 1,10)	NNT=20 (10; 250)	TAK
				RD=0,01 (-0,02; 0,04)					RD=0,06 (0,02; 0,09)	RD=-0,05 (-0,10; -0,004)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
Niedokrwistość												
115 (14,4)	800	76 (19,0)	399	OR=0,71 (0,52; 0,98)	198 (25,0)	791	110 (27,9)	394	OR=0,86 (0,66; 1,13)	OR=0,83 (0,54; 1,25)	n/d	NIE
				RD=-0,05 (-0,09; -0,001)					RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	RD=-0,02 (-0,09; 0,05)		
Zaburzenia naczyniowe												
Nadciśnienie												
49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	OR=2,30 (1,18; 4,48)	88 (11,1)	791	32 (8,1)	394	OR=1,42 (0,93; 2,16)	OR=1,62 (0,74; 3,57)	n/d	NIE
				RD=0,03 (0,01; 0,06)					RD=0,03 (-0,005; 0,06)	RD=0,00 (-0,04; 0,04)		

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Mulders 2013)					Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia													
Duszność													
79 (9,9)	800	39 (9,8)	399	OR=1,01 (0,68; 1,51) RD=0,001 (-0,03; 0,04)	116 (14,7)	791	49 (12,4)	394	OR=1,21 (0,85; 1,73) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	OR=0,83 (0,49; 1,42) RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE	
Zaburzenia żołądka i jelit													
Biegunka													
171 (21,4)	800	70 (17,5)	399	OR=1,28 (0,94; 1,74) RD=0,04 (-0,01; 0,09)	156 (19,7)	791	58 (14,7)	394	OR=1,42 (1,02; 1,98) RD=0,05 (0,01; 0,09)	OR=0,90 (0,57; 1,42) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE	
Minimum 3. stopień nasilenia													
9 (1,1)	800	1 (0,3)	399	OR=4,53 (0,57; 35,87) RD=0,01 (-0,0001; 0,02)	9 (1,1)	791	5 (1,3)	394	OR=0,90 (0,30; 2,69) RD=-0,001 (-0,01; 0,01)	OR=5,03 (0,48; 52,44) RD=0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE	
Ból brzucha													
41 (5,1)	800	23 (5,8)	399	OR=0,88 (0,52; 1,49) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	102 (12,9)	791	47 (11,9)	394	OR=1,09 (0,76; 1,58) RD=0,01 (-0,03; 0,05)	OR=0,81 (0,43; 1,53) OR=-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE	

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012b, Mulders 2013)					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Nudności												
265 (33,1)	800	167 (41,9)	399	OR=0,69 (0,54; 0,88)	258 (32,6)	791	130 (33,0)	394	OR=0,98 (0,76; 1,27)	OR=0,70 (0,49; 1,00)	NNT=12 (6; 200)	TAK
				RD=-0,09 (-0,15; -0,03)					RD=-0,004 (-0,06; 0,05)	RD=-0,09 (-0,17; -0,005)		
Wymioty												
130 (16,3)	800	88 (22,1)	399	OR=0,69 (0,51; 0,93)	191 (24,1)	791	101 (25,6)	394	OR=0,92 (0,70; 1,22)	OR=0,75 (0,50; 1,13)	n/d	NIE
				RD=-0,06 (-0,11; -0,01)					RD=-0,01 (-0,07; 0,04)	RD=-0,05 (-0,12; 0,02)		
Zaparcia												
188 (23,5)	800	110 (27,6)	399	OR=0,81 (0,61; 1,06)	223 (28,2)	791	126 (32,0)	394	OR=0,84 (0,64; 1,09)	OR=0,96 (0,66; 1,42)	n/d	NIE
				RD=-0,04 (-0,09; 0,01)					RD=-0,04 (-0,09; 0,02)	RD=0,00 (-0,07; 0,07)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych												
Zaburzenia funkcjonowania wątroby												
8 (1,0)	800	6 (1,5)	399	OR=0,66 (0,23; 1,92)	89 (11,3)	791	35 (8,9)	394	OR=1,30 (0,86; 1,96)	OR=0,51 (0,16; 1,58)	n/d	NIE
				RD=-0,01 (-0,02; 0,01)					RD=0,02 (-0,01; 0,06)	RD=-0,03 (-0,07; 0,01)		
Minimum 3. stopień nasilenia												
3 (0,4)	800	3 (0,8)	399	OR=0,50 (0,10; 2,47)	30 (3,8)	791	14 (3,6)	394	OR=1,07 (0,56; 2,04)	OR=0,47 (0,08; 2,63)	n/d	NIE

Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Fizazi 2012b, Mulders 2013)					Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
				RD=-0,004 (-0,01; 0,01)					RD=0,002 (-0,02; 0,03)	RD=-0,01 (-0,03; 0,02)			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej													
Artralgia													
152 (19,0)	800	69 (17,3)	399	OR=1,12 (0,82; 1,54) RD=0,02 (-0,03; 0,06)	239 (30,2)	791	95 (24,1)	394	OR=1,36 (1,03; 1,80) RD=0,06 (0,01; 0,11)	OR=0,82 (0,54; 1,25) RD=-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE	
Ból kończyn													
119 (14,9)	800	65 (16,3)	399	OR=0,90 (0,65; 1,25) RD=-0,01 (-0,06; 0,03)	156 (19,7)	791	82 (20,8)	394	OR=0,93 (0,69; 1,26) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	OR=0,97 (0,62; 1,51) RD=0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE	
Ból kostny													
101 (12,6)	800	61 (15,3)	399	OR=0,80 (0,57; 1,13) RD=-0,03 (-0,07; 0,02)	216 (27,3)	791	117 (29,7)	394	OR=0,89 (0,68; 1,16) RD=-0,02 (-0,08; 0,03)	OR=0,90 (0,58; 1,39) RD=-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE	
Ból pleców													
197 (24,6)	800	96 (24,1)	399	OR=1,03 (0,78; 1,36) RD=0,01 (-0,05; 0,06)	262 (33,1)	791	141 (35,8)	394	OR=0,89 (0,69; 1,15) RD=-0,03 (-0,08; 0,03)	OR=1,16 (0,79; 1,69) RD=0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE	

Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Fizazi 2012b, Mulders 2013)				Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				OR, RD (95% CI)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
Krwimocz												
52 (6,5)	800	18 (4,5)	399	OR=1,47 (0,85; 2,55) RD=0,02 (-0,01; 0,05)	73 (9,2)	791	34 (8,6)	394	OR=1,08 (0,70; 1,65) RD=0,01 (-0,03; 0,04)	OR=1,36 (0,68; 2,73) RD=0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
Gorączka												
54 (6,8)	800	28 (7,0)	399	OR=0,96 (0,60; 1,54) RD=-0,003 (-0,03; 0,03)	80 (10,1)	791	36 (9,1)	394	OR=1,12 (0,74; 1,69) RD=0,01 (-0,03; 0,05)	OR=0,86 (0,46; 1,60) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Obrzęk obwodowy												
122 (15,3)	800	53 (13,3)	399	OR=1,17 (0,83; 1,66) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	212 (26,8)	791	75 (19,0)	394	OR=1,56 (1,16; 2,10) RD=0,08 (0,03; 0,13)	OR=0,75 (0,48; 1,18) RD=-0,06 (-0,12; 0,004)	n/d	NIE
Oslabienie												
140 (17,5)	800	67 (16,8)	399	OR=1,05 (0,76; 1,45) RD=0,01 (-0,04; 0,05)	122 (15,4)	791	54 (13,7)	394	OR=1,15 (0,81; 1,62) RD=0,02 (-0,03; 0,06)	OR=0,91 (0,57; 1,47) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE

Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Fizazi 2012b, Mulders 2013)					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ		BSC		OR, RD (95% CI)	ABI		BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zmęczenie												
269 (33,6)	800	116 (29,1)	399	OR=1,24 (0,95; 1,60)	372 (47,0)	791	174 (44,2)	394	OR=1,12 (0,88; 1,43)	OR=1,11 (0,78; 1,58)	n/d	NIE
				RD=0,05 (-0,01; 0,10)					RD=0,03 (-0,03; 0,09)	RD=0,02 (-0,06; 0,10)		
Minimum 3. stopień nasilenia												
50 (6,3)	800	29 (7,3)	399	OR=0,85 (0,53; 1,37)	72 (9,1)	791	41 (10,4)	394	OR=0,86 (0,58; 1,29)	OR=0,99 (0,53; 1,84)	n/d	NIE
				RD=-0,01 (-0,04; 0,02)					RD=-0,01 (-0,05; 0,02)	RD=0,00 (-0,05; 0,05)		

Źródło: opracowanie własne

7.15. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo enzalutamidu względem octanu abirateronu oceniono na podstawie porównania pośredniego badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*. Wspólną referencję stanowiła terapia BSC. Pośrednio zestawiono wspólne zdarzenia niepożądane, uwzględniając dane przedstawione w najbardziej zbliżonych okresach raportowania.

Kwalifikacji zdarzeń niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa oceniono według zaleceń GRADE [20].

Jakość danych z badania *AFFIRM* oceniono jako wysoką (szczegółowa ocena znajduje się w rozdziale powyżej, Rozdział 7.11.5.), natomiast jakość danych uzyskanych w wyniku porównania pośredniego oceniono jako niską (ze względu na rozbieżności w definicjach oraz nieznaczną niespójność w okresie raportowania zdarzeń niepożądanych), opierając się na ocenie homogeniczności badań (Rozdział 7.9.2.).

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zdarzenia niepożądane obejmujące wszystkie stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane w minimum 3. stopniu nasilenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Waga pozostałych punktów (zdarzenia niepożądane występujące w maksymalnie 2. stopniu nasilenia inne niż ciężkie) została określona jako wysoka.

ENZ vs BSC (badanie *AFFIRM*)

Wykazano, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest korzystny w porównaniu z BSC.

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych przeprowadzono analizę jakościową przedstawionych wyników. Natomiast analizę ilościową, ze względu na znaczne ograniczenia, przedstawiono w załączniku (Rozdział 11.1).

Na podstawie odsetków przedstawionych w badaniu *AFFIRM* można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ względem BSC może być nawet korzystniejszy, ze względu na to, że czas w jakim raportowano zdarzenia w grupie ENZ był ponad dwukrotnie dłuższy

względem czasu raportowania w grupie BSC. Mimo różnic w czasie raportowania, stosowanie ENZ zazwyczaj nie wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, co świadczy na korzyść opiniowanej technologii.

ENZ vs ABI (porównanie z wybranym komparatorem)

W przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami. Różnice odnotowano w przypadku nielicznych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem – różnica na korzyść ENZ, a na korzyść ABI: zaburzenia układu nerwowego ogółem, kompresja rdzenia kręgowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem). Spośród zdarzeń innych niż ciężkie statystycznie istotne różnice odnotowano w przypadku zakażeń dróg moczowych oraz nudności na korzyść ENZ. Ze względu na nieco dłuższy okres raportowania w grupie ENZ, można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest bardziej korzystny niż profil bezpieczeństwa ABI.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa ENZ vs ABI. Ze względu na fakt, iż w badaniach raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli nieistotne statystycznie wyniki określono jedynie opisowo.

Podsumowanie zostało przedstawione poniższej w tabeli (Tabela 59).

Tabela 59.

Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania enzalutamidu względem octanu abirateronu na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* w czasie około 8,9 m-cy – porównanie pośrednie

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane ogółem								
Zdarzenia niepożądane ogółem Zdarzenia niepożądane ogółem (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężkie zdarzenia niepożądane Ciężkie zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia) Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Niska	Krytyczna

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze Okolo 8,9 m-ca	OR=0,53 (0,26; 1,08)	RD=-0,05 (-0,09; -0,01) NNT=20 (12; 100)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	OR=1,76 (0,95; 3,24)	RD=0,05 (0,001; 0,10) NNH=20 (10; 1000)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	OR=2,59 (1,07; 6,24)	RD=0,04 (0,004; 0,08) NNH=25 (12; 250)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	OR=2,40 (1,18; 4,90)	RD=0,05 (0,01; 0,10) NNH=20 (10; 100)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Pozostałe zdarzenia: Ciężkie zakażenia dróg moczowych Ciężkie zapalenie płuc Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem Ciężka niedokrwistość Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem Ciężka zatorowość płucna Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem Ciężkie wymioty Ciężki ból kostny Ciężki ból pleców Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem Ciężki krwimocz Ciężkie zatrzymanie moczu Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem Ciężka gorączka Około 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Niska	Krytyczna

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie								
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zakażenia dróg moczowych Okolo 8,9 m-ca	OR=0,59 (0,31; 1,10)	RD=-0,05 (-0,10; -0,004) NNT=20 (10; 250)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Niedokrwistość Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,83 (0,54; 1,25)	RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	Niska	Krytyczna
Zaburzenia naczyniowe								
Nadciśnienie Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,62 (0,74; 3,57)	RD=0,00 (-0,04; 0,04)	Niska	Krytyczna

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Duszność Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,83 (0,49; 1,42)	RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	Niska	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit								
Nudności Okolo 8,9 m-ca	OR=0,70 (0,49; 1,00)	RD=-0,09 (-0,17; -0,005) NNT=12 (6; 200)	n/d	n/d	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
<u>Pozostałe zdarzenia:</u> Biegunka Biegunka (minimum 3. stopień nasilenia) Ból brzucha Wymioty Zaparcia Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Niska	Krytyczna

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
Zaburzenia funkcjonowania wątroby Zaburzenia funkcjonowania wątroby (minimum 3. stopień nasilenia) Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Niska	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Artralgia Ból kończyn Ból kostny Ból pleców Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Niska	Krytyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
Krwiomocz Okolo 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,36 (0,68; 2,73)	RD=0,01 (-0,04; 0,06)	Niska	Krytyczna

Zdarzenia okres raportowania	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga ABI)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNT (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI) NNH (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
Gorączka Obrzęk obwodowy Osłabienie Zmęczenie Zmęczenie (minimum 3. stopień nasilenia) Około 8,9 m-ca	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Niska	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

7.16. PBRER

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

31 [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

7.17. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ENZ i ABI

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) Xtandi® oraz Zytiga® została przedstawiona na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, nie powielano więc profilu bezpieczeństwa przedstawionego w tych dokumentach, przedstawiono jednak jako uzupełniające dane, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ENZ i ABI [10, 11].

W przypadku stosowaniu obu leków należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, jak również stosowania podczas chemioterapii oraz w przypadku politerapii. Enzalutamid nie był badany w grupie chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Octanu abirateronu oraz enzalutamidu nie należy stosować u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu i octanu abirateronu podczas chemioterapii. Ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na octan abirateronu należy unikać jednoczesnego stosowania

silnych induktorów CYP3A4 (chyba, że istnieje alternatywne leczenie). W przypadku enzalutamidu, należy unikać jednoczesnego stosowania z warfaryną, przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi i pochodnymi kumaryny. Jeżeli enzalutamid jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego. Dla enzalutamidu wskazuje się także ryzyko podawania leku chorym z napadami padaczkowymi (ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych może być zwiększone u chorych przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy) oraz chorym z istniejącymi chorobami układu krążenia. [10, 11].

Enzalutamid nie był badany w grupie chorych z przebyłym zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dusznicą, z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła $\geq 45\%$, długość odcinka QT, QTcF > 470 ms, chorych z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Octan abirateronu należy stosować z ostrożnością u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie [10].

Zytiga® może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. U mężczyzn z przerzutowym CRPC może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Chorzy wcześniej stosujący ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego mogą wykazać słabszą odpowiedź na leczenie. Stosowanie glikokortykosteroidów może nasilać hiperglikemię, dlatego należy często badać stężenie glukozy we krwi u chorych z cukrzycą. U chorych leczonych octanem abirateronu zgłaszano przypadki miopatii, niedokrwistości i zaburzeń czynności seksualnych. Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [11].

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy niniejszej analizy klinicznej wskazują następujące ograniczenia:

- ⊗ nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy, więc odniesienie wyników z niniejszej analizy do praktyki klinicznej jest utrudnione;
- ⊗ homogeniczność badań zakwalifikowanych do porównania pośredniego oceniono jako średnią; założono konserwatywnie, iż wspólna referencja (BSC) jest wystarczająco spójna do przeprowadzenia porównania pośredniego ENZ vs ABI, pomimo, iż w badaniach przedstawione są informacje, że chorzy mogli stosować dane leczenie (np. prednizon w badaniu *AFFIRM* lub bisfosfonian w badaniu *COU-AA-301*), co nie jest jednoznaczne z tym, że wszyscy chorzy dane leczenie przyjmowali;
- ⊗ w przypadku części punktów końcowych odnotowano nieznaczne różnice w definicjach, co może wpływać na jakość porównań pośrednich ENZ względem ABI;
- ⊗ analizę bezpieczeństwa ENZ względem BSC w głównej części dokumentu przedstawiono jedynie jakościowo ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji; dodatkowo przedstawiono także analizę ilościową, którą zamieszczono w załączniku analizy, w tym przypadku odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH, a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością;
- ⊗ w analizie skuteczności odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH podczas analizy punktów końcowych, w których zidentyfikowano rozbieżności w okresie raportowania punktu końcowego (porównanie pośrednie ENZ vs ABI jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P), a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością;
- ⊗ analiza wieloczynnikowa OS przedstawiona w porównaniu pośrednim ENZ względem ABI może być obciążona błędem ze względu na możliwe różnice w doborze czynników w obydwu badaniach uwzględnionych w porównaniu

pośrednim; nie ma pewności co do spójności w czynnikach prognostycznych uwzględnianych w każdym z badań; w badaniu *AFFIRM* uwzględniono:

- ⊗ wynik w ECOG;
- ⊗ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach;
- ⊗ rodzaj progresji;
- ⊗ choroba trzewna na początku badania;
- ⊗ poziom hemoglobiny na początku badania;
- ⊗ poziom fosfatazy zasadowej w surowicy na początku badania.

Czynnikami prognostycznymi, dla których nie odnotowano istotnych różnic są: wiek, region geograficzny, liczba wcześniej przyjmowanych chemioterapii, poziom dehydrogenazy mleczanowej na początku badania, stężenie PSA na początku badania).

Z kolei w badaniu *COU-AA-301* uwzględniono:

- ⊗ wynik w ECOG;
- ⊗ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach;
- ⊗ liczba wcześniej przyjmowanych linii chemioterapii;
- ⊗ rodzaj progresji.

Nie podano jednoznacznie czy były to wszystkie analizowane czynniki prognostyczne w tym badaniu;

- ⊗ niewielka próba respondentów biorących udział w badaniu ankietowym.
-

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia enzalutamidem w porównaniu z ABI u chorych na przerzutowego CRPC, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu docetakselem.

Z dniem 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*. Poczynając od stycznia bieżącego roku stanowi on aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Enzalutamid porównano bezpośrednio z BSC na podstawie wyników badania *AFFIRM*, natomiast porównanie ENZ z octanem abirateronu przeprowadzono metodą porównania pośredniego na podstawie wyników badań *AFFIRM* (ENZ vs BSC) oraz *COU-AA-301* (ABI vs BSC).

Skuteczność

Na podstawie wyników badania *AFFIRM* wykazano, iż ENZ wydłuża czas przeżycia całkowitego w stosunku do BSC. Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS są istotne klinicznie, także w większości przypadków w analizie w podgrupach. Ponadto wykazano, iż ENZ istotnie zmniejsza częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby oraz bardziej niż BSC poprawia jakość życia. W opinii analityków uzyskane różnice dla tych parametrów mogą być klinicznie istotne. Enzalutamid wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w stosunku do BSC w przypadku PFS ocenianego na podstawie stężenia PSA oraz oceny radiograficznej (w opinii analityków można przypuszczać, że uzyskane różnice są istotne także klinicznie). Stwierdzono ponadto przewagę ENZ nad BSC w ocenie odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie zmniejszania nasilenia bólu i progresji bólu. Różnice mogą być istotne także klinicznie (w opinii analityków). Wykazano także, iż ENZ wydłuża czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych. Nie odnotowano jednak różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń kostnych (różnica na korzyść ENZ była widoczna przy uwzględnieniu podgrupy chorych przyjmujących ENZ przez co najmniej 12 miesięcy, stwierdzono dużą siłę interwencji). Według analityków uzyskane wyniki mogły świadczyć o istotnej klinicznie różnicy.

Porównanie ENZ z wybranym komparatorem – ABI (badanie *AFFIRM* i *COU-AA-301*)

W analizie wykazano, iż ENZ wydłuża czas przeżycia chorych podobnie jak ABI. Jednak w analizie wieloczynnikowej OS, w której wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, w stosunku do których odnotowano istotne różnice na początku badania – stwierdzono przewagę ENZ nad ABI. Analizę tą należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na możliwe różnice pomiędzy badaniami w uwzględnionych czynnikach prognostycznych. W podgrupie chorych, którzy nie przyjmowali kortykosteroidów także wykazano przewagę ENZ nad ABI w przypadku oceny czasu przeżycia całkowitego (różnica istotna statystycznie). Na podstawie ocenianych dowodów naukowych nie ma podstaw by stwierdzić, że różnice między lekami w OS są klinicznie istotne. Udowodniono także, iż stosowanie ENZ wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI (porównanie należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji). Jednak na podstawie oceny jakościowej (populacja badania *AFFIRM* była bardziej obciążona) można wnioskować, iż ENZ może skuteczniej poprawiać jakość życia niż ABI, a w opinii analityków różnice są klinicznie istotne.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność ENZ względem ABI w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica istotna statystycznie), zarówno w ocenie na podstawie PSA, jak i radiograficznej. Warto jednak nadmienić, że PFS na podstawie oceny PSA w grupach przyjmujących BSC różni się znacznie między badaniami *AFFIRM* i *COU-AA-301*, co może wynikać z rozbieżności w przyjmowanych terapiach w grupach BSC, z kolei PFS w grupach badanych jest zbliżony. Natomiast w ocenie PFS na podstawie badania radiograficznego widoczna jest przewaga grupy ENZ względem ABI przy zbliżonym PFS w grupach przyjmujących BSC. Przewagę ENZ nad ABI wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie. Według analityków wykazane różnice między grupami dla tych parametrów można uznać za klinicznie istotne. Nie stwierdzono jedynie różnic między terapiami w przypadku czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (odnotowano jednak znaczne różnice między grupami otrzymującymi BSC). Różnic nie stwierdzono także w przypadku częstości występowania zdarzeń kostnych.

Bezpieczeństwo

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych przeprowadzono analizę jakościową przedstawionych wyników. Dodatkowa analiza (ilościowa) została przedstawiona w załączniku (Rozdział 11.1).

W badaniu *AFFIRM* częstość występowania zdarzeń niepożądanych analizowano w czasie leczenia + 30 dni po jego zakończeniu (dane z publikacji *Scher 2012* oraz dokumentu *EMA 2013*), a także przez kolejne 30 dni, czyli okres leczenia + 60 dni po jego zakończeniu (dane z dokumentu *FDA 2012*) lub krócej jeśli chory podjął leczenie inną terapią. W grupie ENZ okres raportowania wyniósł więc do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie BSC do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC. W związku z powyższym porównanie profilu bezpieczeństwa ENZ i BSC jest ograniczone, dlatego odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH, do których interpretacji niezbędny jest spójny okres raportowania zdarzeń między analizowanymi grupami (szczegółowy opis analizy ilościowej przedstawiono w załączniku, Rozdział 11.1). Należy zaznaczyć, że okres obserwacji w grupie ENZ był dłuższy, w związku z czym podejście do analizy zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa można uznać za konserwatywne.

Mimo różnic w czasie raportowania, stosowanie ENZ zazwyczaj nie wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, co świadczy na korzyść opiniowanej technologii. Na podstawie odsetków przedstawionych w badaniu *AFFIRM* można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ względem BSC może być nawet korzystniejszy.

Porównanie ENZ z wybranym komparatorem – ABI (badanie *AFFIRM* i *COU-AA-301*)

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych, włączone do porównania pośredniego oceniane były w czasie leczenia + 30 dni po jego zakończeniu. W grupie ENZ okres raportowania wyniósł do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie ABI do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni). Zdarzenia niepożądane raportowano więc w zbliżonym okresie, należy jednak uwzględnić, iż czas w jakim raportowano zdarzenia niepożądane w grupie ENZ jest nieznacznie dłuższy, w dłuższym okresie raportowania mogło wystąpić stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych. Należy także podkreślić, że populacja badania *AFFIRM* była w gorszym stanie zdrowia, a w związku z tym była prawdopodobnie bardziej podatna na negatywny wpływ terapii.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu i octanu abirateronu różni się nieznacznie. W przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami. Różnice odnotowano w przypadku nielicznych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenia i zarażenia

pasożytnicze ogółem – różnica na korzyść ENZ, a na korzyść ABI: zaburzenia układu nerwowego ogółem, kompresja rdzenia kręgowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem). Spośród zdarzeń innych niż ciężkie, statystycznie istotne różnice odnotowano w przypadku zakażeń dróg moczowych oraz nudności na korzyść ENZ. Ze względu na nieco dłuższy okres raportowania w grupie ENZ, można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest bardziej korzystny niż profil bezpieczeństwa ABI.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeanalizowano także dokument PBRRER dla enzalutamidu. 


Na podstawie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności przedstawionych w *Charakterystykach Produktów Leczniczych* Xtandi® oraz Zytiga® stwierdzono, że przy stosowaniu obydwu leków należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby, jak również w przypadku stosowania tych leków podczas chemioterapii oraz w politerapii.

Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą technologię medyczną dostępną obecnie w terapii chorych na raka gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetakselem.

10. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują, iż ENZ względem ABI cechuje się większą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. Enzalutamid w podobnym stopniu wydłuża czas przeżycia całkowitego względem ABI, jednak ENZ jest skuteczniejszy niż ABI w zakresie PFS oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Możliwe, że terapia ENZ bardziej poprawia jakość życia, jednak wyniki porównania pośredniego dla tego punktu końcowego należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji.

Na podstawie zaleceń GRADE, oceniono wagę analizowanych punktów końcowych. Istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak czas przeżycia całkowitego oraz jakość życia mają wagę krytyczną, natomiast pozostałe – wpływające na istotne klinicznie punkty końcowe mają wagę wysoką, ponieważ są niezbędne do wnioskowania o skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. W analizie bezpieczeństwa wagę punktów końcowych istotnych klinicznie określono jako krytyczną (zdarzenia niepożądane obejmujące wszystkie stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane w minimum 3. stopniu nasilenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Waga pozostałych punktów (zdarzenia niepożądane występujące w maksymalnie 2. stopniu nasilenia inne niż ciężkie) została określona jako wysoka.

Wnioski o jakości danych oparto także o zalecenia GRADE, jakość wyników porównania ENZ względem BSC jest wysoka, natomiast jakość wyników uzyskanych w wyniku porównania pośredniego ENZ względem ABI jest średnia lub niska (szczegółowa ocena znajduje się w rozdziałach 7.11.5 i 7.15).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Pewnym ograniczeniem jest analizowanie wyników dla porównania ENZ względem ABI jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego, którego jakość jest niższa niż porównania bezpośredniego. Należy mieć jednak na uwadze to, że wyniki porównania pośredniego można uznać za wiarygodne, ponieważ homogeniczność badań pod względem metodyki była wysoka, a populacja uczestnicząca w badaniach była homogeniczna. Odnotowano

jedynie niewielkie różnice w przypadku wspólnej referencji. W badaniu *AFFIRM* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę a dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania. Z kolei w badaniu *COU-AA-301* chorzy stosowali prednizon w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę, a ponadto dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu. Homogeniczność większości parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką. Odnotowano jednak różny sposób ukrycia kodu randomizacji oraz odmienne parametry służące stratyfikacji. Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. W przypadku jednak OS oraz czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane na zbliżony okres obserwacji. Nie powinno to jednak mieć znaczącego wpływu na wiarygodność analizy i przedstawione wnioski. W ramach przeprowadzonego porównania ENZ względem BSC odnotowano znaczące różnice w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych w związku czym zdecydowano o odstąpieniu od obliczania parametrów NNT i NNH. Należy zaznaczyć, że okres obserwacji w grupie ENZ był dłuższy, w związku z czym podejście do analizy zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa można uznać za konserwatywne.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono jedynie randomizowane badania kliniczne, pomimo, iż były przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych, to odniesienie tych wyników do praktyki klinicznej może być utrudnione – nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Brak badań obserwacyjnych jest najprawdopodobniej związany z innowacyjnością interwencji i jej stosunkowo niedawnym dopuszczeniem do obrotu. Istotnym jest jednak, że populacja uczestnicząca w badaniach jest zgodna z populacją docelową.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno nieopublikowane badanie. Jest to badanie eksperymentalne, jednoramienne, którego wyniki mogą uzupełnić

dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu wśród chorych na mCRPC, wcześniej leczonych docetakselem.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 13 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Włączone przeglądy to: *Bennett 2014*, *Deshmukh 2014*, *Sridhar 2014*, *Tan 2014*, *Iacovelli 2013*, *Loblaw 2013*, *Ouzaid 2013*, *Samson 2013*, *Sanford 2013*, *Seal 2013*, *Agarwal 2012*, *Beltran 2011* oraz *Vishnu 2010*. Wszystkie badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, które zostały włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, zostały odnalezione także w przeglądzie do niniejszej analizy. W przeglądzie *Tan 2014* wykonano porównanie pośrednie ENZ vs ABI, wykazano wyższość ENZ nad ABI podczas analizy profilu bezpieczeństwa jak również czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w ocenie na podstawie PSA jak i radiograficznej). Autorzy przeglądu *Tan 2014* wskazują jednocześnie na brak istotnej statystycznie różnicy w OS między analizowanymi terapiami. W przeglądzie *Samson 2013* wskazano, że ze względu na brak badań wyniki porównano pośrednio, jednak analiza treści przeglądu wskazuje, że było to jedynie porównanie opisowe nie uwzględniające obliczeń. W publikacji *Iacovelli 2013*, której celem była ocena efektywności aktualnie dostępnych metod leczenia chorych na CRPC ze złym stanem sprawności po niepowodzeniu leczenia terapią opartą na docetakselu, wykazano, że po zastosowaniu ENZ jak również ABI odnotowano redukcję częstości występowania zgonów. W publikacji tej wykonano zbiorcze metaanalizy, w których oceniano ABI vs BSC, ENZ vs BSC i kabazytaksel vs mitoksantron. Wyniki tych metaanaliz nie były uwzględnione przez analityków, ze względu na nie spełnianie kryteriów włączenia przez wszystkie badania w nich uwzględnione, jednak przedstawione w przeglądzie *Iacovelli 2013* dane dla poszczególnych porównań spójne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie. W pozostałych zidentyfikowanych przeglądach przedstawiono jedynie opisową analizę wyników dotyczących zastosowania ENZ (w części również dla ABI). Wyniki w nich uwzględnione były zgodne z tymi przedstawionymi w wykonanym przez analityków przeglądzie systematycznym. W przeglądzie *Samson 2013* na podstawie opisowej analizy danych wywnioskowano, że skuteczność enzalutamidu i octanu abirateronu wydaje się być porównywalna. W przeglądzie *Loblaw 2013* wskazano natomiast, że octan abirateronu i enzalutamid wykazują korzystny profil bezpieczeństwa.

Wnioski dotyczące istotności klinicznej przeżycia całkowitego w analizie zostały oparte o dane o nowotworach zaawansowanych. Nie odnaleziono informacji o minimalnej zmianie

wartości HR dla OS, którą można by uznać za istotną klinicznie w populacji w pełni zgodnej z opisywaną we wniosku.

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że enzalutamid jest wartościową opcją terapeutyczną w populacji dorosłych chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wykazano jego skuteczność dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych, ponadto profil bezpieczeństwa jest korzystniejszy względem ABI. Istotnym jest fakt, iż ze względu na mechanizm działania leku podczas jego stosowania, rzadko występują uciążliwe dla chorych zdarzenia niepożądane typowe dla chemioterapii. Ponadto podczas stosowania ENZ podawanie steroidów nie jest obligatoryjne, a doustna droga podania leku jest wygodna dla chorego.

11. Załączniki

11.1. Ilościowa ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC

Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa ENZ względem BSC została przedstawiona na podstawie porównania bezpośredniego. Istotność statystyczna różnicy między grupami została obliczona na podstawie tych samych danych, dla których wykonano analizę jakościową w głównej części dokumentu.

Ze względu na znaczne różnice w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych w grupach: badanej i kontrolnej, obliczone parametry OR i RD należy traktować z ostrożnością. Ponadto, zdecydowano o odstąpieniu od obliczania parametrów NNT i NNH. Zdarzenia niepożądane raportowano w okresie leczenia oraz przez kolejne 30 dni (dane z publikacji *Scher 2012* oraz dokumentu *EMA 2013*) lub 60 dni (dane z dokumentu *FDA 2012*) lub krócej jeśli chory podjął leczenie inną terapią. W grupie ENZ okres raportowania wyniósł więc do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie BSC do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnego punktu końcowego, jakim jest wystąpienie zdarzenia niepożądanego, wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności nie zawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3. stopniu nasilenia parametr OR wyniósł 0,73 (95% CI: 0,57; 0,93), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 73% tej szansy w grupie kontrolnej. Parametr RD wyniósł -0,08 (95% CI: -0,14; -0,02), a oznacza to, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie badanej jest 8% mniejsze względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia w grupie kontrolnej. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść enzalutamidu.

Z kolej wartość parametru RD wynosząca powyżej 0 i przedział ufności nie zawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy kontrolnej.

Przykładowo, dla zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem parametr OR wyniósł 1,33 (95% CI: 1,03; 1,73), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej jest 1,33 razy większa niż ta szansa w grupie kontrolnej. Parametr RD wyniósł 0,06 (95% CI: 0,01; 0,12), a oznacza to, że ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie badanej jest 6% większe względem tego ryzyka w grupie kontrolnej. Różnica jest statystycznie istotna na korzyść BSC.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR i RD zamieszczono w rozdziale 7.7.

W poniższych podrozdziałach częstość zdarzeń niepożądanych przedstawiono następująco: wiersz oznaczony jako minimum 3. stopień nasilenia dotyczy najbliższego powyższego zdarzenia niepożądanego (np. wiersze podpisane: neutropenia i minimum 3. stopień nasilenia oznaczają kolejno: częstość występowania neutropenii ogółem, a następnie częstość występowania neutropenii w co najmniej 3. stopniu nasilenia).

11.1.1. Zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem

Spośród zdarzeń niepożądanych, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem, przewagę BSC nad ENZ stwierdzono w przypadku: neutropenii, halucynacji wzrokowych, bólu głowy, napadów drgawkowych, nadciśnienia, uderzeń gorąca, suchości skóry, świądu, niepatologicznych złamań oraz upadków. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się poniżej.

Tabela 60.

Częstość występowania zdarzeń co najmniej możliwie związanych z leczeniem na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Leukopenia							
AFFIRM (EMA 2013)	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399	3,51 (0,43; 28,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
Neutropenia							
AFFIRM (EMA 2013)	9 (1,1)	800	0 (0,0)	399	4,52 (1,12; 18,17)	0,01 (0,003; 0,02)	TAK
Zaburzenia psychiczne							
Halucynacje wzrokowe							
AFFIRM (EMA 2013)	10 (1,3)	800	0 (0,0)	399	4,53 (1,21; 16,95)	0,01 (0,004; 0,02)	TAK
Niepokój							
AFFIRM (EMA 2013)	51 (6,4)	800	16 (4,0)	399	1,63 (0,92; 2,90)	0,02 (-0,002; 0,05)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy							
AFFIRM (EMA 2013)	93 (11,6)	800	22 (5,5)	399	2,25 (1,39; 3,65)	0,06 (0,03; 0,09)	TAK
Napady drgawkowe							
AFFIRM (EMA 2013)	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,82; 24,70)	0,01 (0,0004; 0,01)	TAK
Zaburzenia koncentracji							
AFFIRM (EMA 2013)	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399	3,51 (0,43; 28,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
Zaburzenia pamięci							
AFFIRM (EMA 2013)	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399	1,63 (0,53; 5,04)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia poznawcze							
AFFIRM (EMA 2013)	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399	4,02 (0,50; 32,25)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
Zanik pamięci							
AFFIRM (EMA 2013)	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399	3,51 (0,43; 28,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
Zaburzenia naczyniowe							
Nadciśnienie							
AFFIRM (EMA 2013)	49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	2,30 (1,18; 4,48)	0,03 (0,01; 0,06)	TAK

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Uderzenia gorąca							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399	2,22 (1,54; 3,20)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Suchość skóry							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399	2,86 (1,10; 7,46)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Świąd							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	29 (3,6)	800	5 (1,3)	399	2,96 (1,14; 7,72)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Niepatologiczne złamania							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	28 (3,5)	800	3 (0,8)	399	4,79 (1,45; 15,84)	0,03 (0,01; 0,04)	TAK
Upadki							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	32 (4,0)	800	5 (1,3)	399	3,28 (1,27; 8,49)	0,03 (0,01; 0,04)	TAK

Źródło: opracowanie własne

11.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Statystycznie istotną przewagę ENZ nad BSC odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych o minimum 3. stopniu nasilenia, w pozostałych przypadkach nie stwierdzono różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 61.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem							
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	785 (98,1)	800	390 (97,7)	399	1,21 (0,52; 2,78)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia*							
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	362 (45,3)	800	212 (53,1)	399	0,73 (0,57; 0,93)	-0,08 (-0,14; -0,02)	TAK

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem[#]							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	268 (33,5)	800	154 (38,6)	399	0,80 (0,62; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012) ^{###}	279 (34,9)	800	149 (37,3)	399	0,90 (0,70; 1,15)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	227 (28,4)	800	134 (33,6)	399	0,78 (0,61; 1,01)	-0,05 (-0,11; 0,004)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	0,81 (0,41; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	0,81 (0,41; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012) ^{###}	26 (3,3) ^{**}	800	15 (3,8) ^{***}	399	0,86 (0,45; 1,64)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z odstawieniem leku							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	128 (16,0)	800	73 (18,3)	399	0,85 (0,62; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,02)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	11 (2,8)	399	0,77 (0,36; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	102 (12,8)	800	61 (15,3)	399	0,81 (0,57; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE

*estymowany czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego w co najmniej 3. stopniu nasilenia wynosił: 12,6 miesiąca w grupie ENZ i 4,2 miesiąca w grupie BSC;

**najczęściej występowały: ogólne obniżenie sprawności fizycznej (0,9%) i posocznica (0,6%);

***najczęściej występowały: ogólne obniżenie sprawności fizycznej (1,3%) i encefalopatia wątrobowa (0,5%);

[#]ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zakażeniem wystąpiły u około 6% chorych w każdej z grup;

^{###}dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Odnotowano statystycznie istotną przewagę BSC nad ENZ w przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia płuc oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 62.

Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	285 (35,6)	800	117 (29,3)	399	1,33 (1,03; 1,73)	0,06 (0,01; 0,12)	TAK
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	42 (5,3)	800	23 (5,8)	399	0,91 (0,54; 1,53)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenie płuc[#]							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)* **	66 (8,3)	800	18 (4,5)	399	1,90 (1,11; 3,25)	0,04 (0,01; 0,07)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	17 (2,1)	800	4 (1,0)	399	2,14 (0,72; 6,41)	0,01 (-0,003; 0,03)	NIE
Zakażenia dróg moczowych							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	63 (7,9)	800	28 (7,0)	399	1,13 (0,71; 1,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Ciężkie zakażenia dróg moczowych							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	7 (0,9)	800	5 (1,3)	399	0,70 (0,22; 2,21)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Zakażenia górnych dróg oddechowych***							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	87 (10,9)	800	26 (6,5)	399	1,75 (1,11; 2,76)	0,04 (0,01; 0,08)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	1 (0,3)	399	0,05 (0,00; 3,17)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE
Ciężkie zapalenie płuc[#]							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	13 (1,6)	800	6 (1,5)	399	1,08 (0,41; 2,87)	0,001 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężkie zapalenie płuc (nieprowadzące do zgonu)[#]							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

**w tym: zapalenie płuc, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie płuc;

***w tym: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie krtani;

zapalenie płuc wg klasyfikacji MedDRA należy do grupy zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, jednak umieszczono je w tej tabeli dla zachowania większej przejrzystości w dokumencie; Źródło: opracowanie własne

11.1.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Statystycznie istotną różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku ciężkich przerzutów do kości, wynik świadczy o przewadze ENZ nad BSC. W pozostałych zdarzeniach niepożądanych należących do tej grupy nie stwierdzono różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 63.

Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	33 (4,1)	800	21 (5,3)	399	0,77 (0,44; 1,36)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Ciężkie bolesne przerzuty (nieprowadzące do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	3 (0,8)	399	2,18 (0,62; 7,70)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
Ciężki ból nowotworowy							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	8 (1,0)	800	5 (1,3)	399	0,80 (0,26; 2,45)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Ciężki ból związany z przerzutami							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	3 (0,8)	399	2,01 (0,56; 7,16)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
Ciężkie przerzuty do kości							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	1 (0,1)	800	5 (1,3)	399	0,10 (0,01; 0,85)	-0,01 (-0,02; -0,0001)	TAK

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W grupie otrzymującej ENZ stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie neutropenii ogółem oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie leczonej BSC odnotowano częstsze występowanie niedokrwistości.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 64

Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	134 (16,8)	800	84 (21,1)	399	0,75 (0,56; 1,02)	-0,04 (-0,09; 0,005)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	25 (3,1)	800	15 (3,8)	399	0,83 (0,43; 1,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Małopłytkowość							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	64 (8,0)	797	28 (7,1)	395	1,14 (0,72; 1,82)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	797	4 (1,0)	395	0,49 (0,12; 1,98)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Neutropenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	121 (15,2)	797	25 (6,3)	395	2,65 (1,69; 4,15)	0,09 (0,05; 0,12)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	797	0 (0,0)	395	4,51 (1,12; 18,14)	0,01 (0,003; 0,02)	TAK
Niedokrwistość							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	115 (14,4)	800	76 (19,0)	399	0,71 (0,52; 0,98)	-0,05 (-0,09; -0,001)	TAK
Ciężka niedokrwistość							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	21 (2,6)	800	12 (3,0)	399	0,87 (0,42; 1,79)	-0,004 (-0,02; 0,02)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Spośród zaburzeń metabolizmu i odżywiania istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku hipokalcemii w minimum 3. stopniu nasilenia, różnica świadczy o przewadze ENZ nad BSC. W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 65.

Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zburzenia metabolizmu i odżywiania							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	280 (35,0)	800	155 (38,8)	399	0,85 (0,66; 1,09)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE
Hiperglikemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	720 (90,3)	797	342 (86,6)	395	1,45 (1,00; 2,10)	0,04 (-0,002; 0,08)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	18 (2,3)	797	10 (2,5)	395	0,89 (0,41; 1,95)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
Hiperkalcemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	25 (3,1)	797	12 (3,0)	395	1,03 (0,51; 2,08)	0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	797	0 (0,0)	395	4,46 (0,07; 287,00)	0,001 (-0,003; 0,01)	NIE
Hiperkaliemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	28 (3,5)	797	19 (4,8)	395	0,72 (0,40; 1,31)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	3 (0,8)	395	0,33 (0,05; 1,98)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
Hipermagnezemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	68 (8,5)	797	44 (11,1)	395	0,74 (0,50; 1,11)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	797	1 (0,3)	395	0,16 (0,01; 4,06)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE
Hipofosfatemia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	96 (12,0)	797	37 (9,4)	395	1,33 (0,89; 1,98)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	23 (2,9)	797	10 (2,5)	395	1,14 (0,54; 2,43)	0,004 (-0,02; 0,02)	NIE
Hipokalcemia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	76 (9,5)	797	46 (11,6)	395	0,80 (0,54; 1,18)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	13 (1,6)	797	15 (3,8)	395	0,42 (0,20; 0,89)	-0,02 (-0,04; -0,001)	TAK
Hipokaliemia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	29 (3,6)	797	22 (5,6)	395	0,64 (0,36; 1,13)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	6 (0,8)	797	4 (1,0)	395	0,74 (0,21; 2,64)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Zmniejszenie łaknienia							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	225 (28,1)	800	121 (30,3)	399	0,90 (0,69; 1,17)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;
Źródło: opracowanie własne

11.1.7. Zaburzenia psychiczne

W przypadku zaburzeń psychicznych ogółem oraz zaburzeń psychicznych definiowanych jako: zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji odnotowano przewagę BSC nad ENZ. Dla pozostałych zaburzeń psychicznych nie stwierdzono różnic między grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 66.

Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia psychiczne							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	199 (24,9)	800	77 (19,3)	399	1,38 (1,03; 1,86)	0,06 (0,01; 0,10)	TAK
Bezszenność							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	70 (8,8)	800	24 (6,0)	399	1,50 (0,93; 2,42)	0,03 (-0,003; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	70 (8,8)	800	24 (6,0)	399	1,50 (0,93; 2,42)	0,03 (-0,003; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	2 (0,5)	399	0,05 (0,00; 0,94)	-0,01 (-0,01; 0,003)	NIE
Depresja							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	44 (5,5)	800	18 (4,5)	399	1,23 (0,70; 2,16)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi***							
1. lub 2. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12** (1,5)	800	2 (0,5)	399	3,02 (0,67; 13,57)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Ciężkie halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Niepokój							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	51 (6,4)	800	16 (4,0)	399	1,63 (0,92; 2,90)	0,02 (-0,002; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	52 (6,5)	800	16 (4,0)	399	1,66 (0,94; 2,95)	0,02 (-0,001; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
Zaburzenia psychiczne (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	34 (4,3)	800	7 (1,8)	399	2,49 (1,09; 5,66)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

** głównie halucynacje wzrokowe;

***większość halucynacji wizualnych ustąpiła samoistnie;

Źródło: opracowanie własne

11.1.8. Zaburzenia układu nerwowego

Spośród zaburzeń układu nerwowego istotną statystycznie przewagę BSC nad ENZ stwierdzono w przypadku zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy we wszystkich stopniach nasilenia i w co najmniej 3. stopniu nasilenia (także w dłuższym okresie raportowania³² we wszystkich stopniach nasilenia i w co najmniej 3. stopniu nasilenia), kompresji rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego w co najmniej 3. stopniu nasilenia oraz niedoczulicy. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegóły znajdują się poniżej w tabeli.

Tabela 67.

Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	389 (48,6)	800	149 (37,3)	399	1,59 (1,24; 2,03)	0,11 (0,05; 0,17)	TAK
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	89 (11,1)	800	33 (8,3)	399	1,39 (0,91; 2,11)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE

³² czyli do stycznia 2012 roku (okres leczenia + 60 dni) jak opisano powyżej

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ból głowy							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	93 (11,6)	800	22 (5,5)	399	2,25 (1,39; 3,65)	0,06 (0,03; 0,09)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	97 (12,1)	800	22 (5,5)	399	2,36 (1,46; 3,82)	0,07 (0,03; 0,10)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,82; 24,70)	0,01 (0,0004; 0,01)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	7 (0,9)	800	0 (0,0)	399	4,51 (0,93; 21,81)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
Ciężka kompresja korzeni nerwowych							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	4 (1,0)	399	0,37 (0,08; 1,67)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
Kompresja rdzenia kręgowego							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	51 (6,4)	800	18 (4,5)	399	1,44 (0,83; 2,50)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	53 (6,6)	800	18 (4,5)	399	1,50 (0,87; 2,60)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Kompresja rdzenia kręgowego wg kryteriów formularza raportowania przypadków SRE^{###}							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	66 (8,3)	800	29 (7,3)	399	1,15 (0,73; 1,81)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	48 (6,0)	800	15 (3,8)	399	1,63 (0,90; 2,96)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	48 (6,0)	800	15 (3,8)	399	1,63 (0,90; 2,96)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE
Ciężka kompresja rdzenia kręgowego (nie prowadząca do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	50 (6,3)	800	15 (3,8)	399	1,71 (0,95; 3,08)	0,02 (-0,0002; 0,05)	NIE
Kompresja rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego^{#, ##}							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	60 (7,5)	800	19 (4,8)	399	1,62 (0,95; 2,76)	0,03 (-0,0004; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia^{#, ##}							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	53 (6,6)	800	15 (3,8)	399	1,82 (1,01; 3,26)	0,03 (0,003; 0,05)	TAK
Napady drgawkowe^{**} ^							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,70; 28,99)	0,01 (-0,0004; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia^{**}							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,70; 28,99)	0,01 (-0,0004; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Niedoczulica							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	32 (4,0)	800	7 (1,8)	399	2,33 (1,02; 5,33)	0,02 (0,004; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
Parestezje							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399	1,47 (0,85; 2,55)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	53 (6,6)	800	18 (4,5)	399	1,50 (0,87; 2,60)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Zawroty głowy (ang. dizziness)							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	55 (6,9)	800	22 (5,5)	399	1,27 (0,76; 2,11)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Zawroty głowy (ang. dizziness/vertigo)^^							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	76 (9,5)	800	30 (7,5)	399	1,29 (0,83; 2,01)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	4 (0,5)	800	2 (0,5)	399	1,00 (0,18; 5,47)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE
Zespół ogona końskiego							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,70; 28,99)	0,01 (-0,0004; 0,01)	NIE
Zgłoszone przez chorych zdarzenia niepożądane potencjalnie mogące być napadami drgawkowymi***							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	18 (2,3)	800	8 (2,0)	399	1,13 (0,48; 2,61)	0,002 (-0,01; 0,02)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

**1 przypadek napadów drgawkowych wymagał interwencji medycznej, pozostałe 4 przypadki uległy samoograniczeniu i nie obserwowano nawrotów po zakończeniu leczenia;

***w tym: omdlenie, stan przedomdleniowy, utrata świadomości, obniżona świadomość, encefalopatia, przemijający atak niedokrwienny;

#większość ze zdarzeń niepożądanych ustąpiła (wraz z ew. powikłaniami) w obydwu grupach;

##w tabeli dokumentu FDA 2012 podano dane dotyczące częstości występowania kompresji rdzenia kręgowego i zespołu ogona końskiego, natomiast w tekście dokumentu FDA 2012 podano częstość występowania kompresji rdzenia kręgowego lub zespołu ogona końskiego, w obydwu przypadkach częstości są takie same;

###badacze raportowali wszystkie zdarzenia związane z układem kostnym (w tym kompresja rdzenia kręgowego i patologiczne złamania kości);

^odnotowano dodatkowo 4 zdarzenia drgawkopodobne; wg analizy FDA w grupie ENZ wystąpiło 7 napadów drgawkowych, a w grupie BSC nie wystąpiły napady drgawkowe

^ *vertigo* wg klasyfikacji MedDRA znajduje się w grupie zaburzeń ucha i błędnika. Żeby zachować jednak przejrzystość niniejszej analizy, umieszczono ten punkt końcowy w tej tabeli;
Źródło: opracowanie własne

11.1.9. Zaburzenia serca

Zaburzenia serca w obydwu analizowanych grupach (ENZ i BSC) występowały z podobną częstością.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 68.

Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia serca*							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	49 (6,1)	800	30 (7,5)	399	0,80 (0,50; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	7 (0,9)	800	8 (2,0)	399	0,43 (0,16; 1,20)	-0,01 (-0,03; 0,004)	NIE
QTcF** >500 ms lub wzrost > 60 ms po początkowej fazie badania							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)***	9*** (1,1)	800	1 (0,3)	399	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	NIE
Zawał mięśnia sercowego							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	2 (0,3)	800	2 (0,5)	399	0,50 (0,07; 3,54)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

*zdarzenia klinicznie istotne, nie odnotowano jednak klinicznie istotnych zmian w funkcjonowaniu serca (na podstawie badań elektrokardiograficznych);

**odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia;

*** dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.10. Zaburzenia naczyniowe

Zaburzenia naczyniowe ogółem oraz takie zaburzenia jak: nadciśnienie lub wzrost ciśnienia krwi, nadciśnienie (również w dłuższym okresie raportowania), udarzenia gorąca (również w dłuższym okresie raportowania) występowały statystycznie istotnie częściej u chorych przyjmujących ENZ.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 69.

Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	249 (31,1)	800	78 (19,5)	399	1,86 (1,39; 2,48)	0,12 (0,07; 0,17)	TAK
Nadciśnienie lub wzrost ciśnienia krwi							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	53 (6,6)	800	13 (3,3)	399	2,11 (1,13; 3,91)	0,03 (0,01; 0,06)	TAK
Nadciśnienie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	2,30 (1,18; 4,48)	0,03 (0,01; 0,06)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	51 (6,4)	800	11 (2,8)	399	2,40 (1,24; 4,66)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	17 (2,1)	800	5 (1,3)	399	1,71 (0,63; 4,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Uderzenia gorąca							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399	2,22 (1,54; 3,20)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399	2,22 (1,54; 3,20)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;
Źródło: opracowanie własne

11.1.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Odnotowano statystycznie istotnie częstsze występowanie krwawienia z nosa w grupie przyjmującej ENZ. W przypadku pozostałych zaburzeń w tej grupie nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 70.

Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	210 (26,3)	800	102 (25,6)	399	1,04 (0,79; 1,36)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	10 (2,5)	399	0,84 (0,38; 1,86)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Duszność							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	79 (9,9)	800	39 (9,8)	399	1,01 (0,68; 1,51)	0,001 (-0,03; 0,04)	NIE
Kaszel							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	47 (5,9)	800	25 (6,3)	399	0,93 (0,57; 1,54)	-0,004 (-0,03; 0,02)	NIE
Krwawienia z nosa							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	26 (3,3)	800	5 (1,3)	399	2,65 (1,01; 6,95)	0,02 (0,004; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	1 (0,3)	399	0,50 (0,03; 7,98)	-0,001 (-0,01; 0,003)	NIE
Ciężka zatorowość płucna							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	4 (1,0)	399	0,37 (0,08; 1,67)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE

*dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.12. Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty (także ciężkie wymioty) stwierdzane były statystycznie istotnie częściej wśród chorych leczonych BSC. Częstość występowania pozostałych zaburzeń żołądka i jelit nie różniła się między grupami.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 71.

Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	539 (67,4)	800	279 (69,9)	399	0,89 (0,68; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	31 (3,9)	800	22 (5,5)	399	0,69 (0,39; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
Biegunka							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	171 (21,4)	800	70 (17,5)	399	1,28 (0,94; 1,74)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	174 (21,8)	800	70 (17,5)	399	1,31 (0,96; 1,78)	0,04 (-0,005; 0,09)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	9 (1,1)	800	1 (0,3)	399	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	1 (0,3)	399	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	NIE
Ból brzucha							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	41 (5,1)	800	23 (5,8)	399	0,88 (0,52; 1,49)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Nudności							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	265 (33,1)	800	167 (41,9)	399	0,69 (0,54; 0,88)	-0,09 (-0,15; -0,03)	TAK
Wymioty							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	130 (16,3)	800	88 (22,1)	399	0,69 (0,51; 0,93)	-0,06 (-0,11; -0,01)	TAK
Ciężkie wymioty							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	8 (2,0)	399	0,12 (0,03; 0,58)	-0,02 (-0,03; -0,003)	TAK
Zaparcia							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	188 (23,5)	800	110 (27,6)	399	0,81 (0,61; 1,06)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ENZ i BSC w częstotliwości występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 72.

Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ca + 30 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Zaburzenia funkcjonowania wątroby*							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	6 (1,5)	399	0,66 (0,23; 1,92)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia*							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	3 (0,4)	800	3 (0,8)	399	0,50 (0,10; 2,47)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE

*w tym: hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej;
Źródło: opracowanie własne

11.1.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wśród chorych przyjmujących ENZ odnotowano częstsze występowanie suchości skóry oraz świądu w porównaniu do BSC. Wszystkie z tych zdarzeń wystąpiły jednak maksymalnie w 2. stopniu nasilenia.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 73.

Częstość występowania zaburzeń skóry tkanki podskórnej na podstawie badania AFFIRM w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Suchość skóry							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399	2,86 (1,10; 7,46)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Świąd							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	30 (3,8)	800	5 (1,3)	399	3,07 (1,18; 7,97)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Istotnie statystycznie różnice między grupami odnotowano w przypadku zaburzeń mięśniowo-szkieletowych w co najmniej 3. stopniu nasilenia (w dłuższym okresie raportowania). Różnicę między grupami stwierdzono ponadto w przypadku sztywności mięśniowej (w dłuższym okresie raportowania). W obydwu przypadkach różnice wskazują na przewagę BSC nad ENZ. Częstość występowania pozostałych zdarzeń w tej grupie nie różniła się między grupami.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	516 (64,5)	800	259 (64,9)	399	0,98 (0,76; 1,26)	-0,004 (-0,06; 0,05)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	17 (4,3)	399	1,56 (0,89; 2,74)	0,02 (-0,004; 0,05)	NIE
Artralgia							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	152 (19,0)	800	69 (17,3)	399	1,12 (0,82; 1,54)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	164 (20,5)	800	69 (17,3)	399	1,23 (0,90; 1,68)	0,03 (-0,01; 0,08)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	20 (2,5)	800	7 (1,8)	399	1,44 (0,60; 3,42)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Bóle mięśni							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	50 (6,3)	800	26 (6,5)	399	0,96 (0,59; 1,56)	-0,003 (-0,03; 0,03)	NIE
Bóle mięśniowo-szkieletowe							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013) [#]	116 (14,5)	800	46 (11,5)	399	1,30 (0,90; 1,87)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	120 (15,0)	800	46 (11,5)	399	1,35 (0,94; 1,95)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399	4,02 (0,50; 32,25)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399	5,04 (0,64; 39,49)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	62 (7,8)	800	34 (8,5)	399	0,90 (0,58; 1,40)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
Ból kończyn							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	119 (14,9)	800	65 (16,3)	399	0,90 (0,65; 1,25)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ból kostny							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	101 (12,6)	800	61 (15,3)	399	0,80 (0,57; 1,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
Ciężki ból kostny							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	4 (1,0)	399	1,38 (0,44; 4,35)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężki ból kostny (nie prowadzący do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399	1,63 (0,53; 5,04)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Ból pleców							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	197 (24,6)	800	96 (24,1)	399	1,03 (0,78; 1,36)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	211 (26,4)	800	97 (24,3)	399	1,12 (0,84; 1,47)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	42 (5,3)	800	16 (4,0)	399	1,33 (0,74; 2,39)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Ciężki ból pleców							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	7 (1,8)	399	0,78 (0,30; 2,03)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Oslabienie mięśni							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	74 (9,3)	800	27 (6,8)	399	1,40 (0,89; 2,22)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	78 (9,8)	800	27 (6,8)	399	1,49 (0,94; 2,35)	0,03 (-0,002; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	7 (1,8)	399	0,85 (0,33; 2,18)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Sztwywność mięśniowa							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	21 (2,6)	800	1 (0,3)	399	10,73 (1,44; 80,05)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

istnieje niespójność pomiędzy dokumentem *EMA 2013* i publikacją *Scher 2012*. W publikacji *Scher 2012* częstość występowania bólu mięśniowo-szkieletowego w grupie otrzymującej ENZ wynosiła 13,6%, a w grupie otrzymującej BSC 10,0%, przyjęto częstości przedstawione w dokumencie *EMA 2013* ze względu na większą częstość, co stanowi podejście konserwatywne (w obydwu przypadkach istotność statystyczna jest taka sama);

Źródło: opracowanie własne

11.1.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

U chorych przyjmujących ENZ odnotowano częstsze występowanie częstomocz. Z kolei wśród chorych przyjmujących BSC odnotowano częstsze występowanie ciężkiego zatrzymania moczu. W przypadku pozostałych zdarzeń z tego obszaru nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 75.

Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	185 (23,1)	800	97 (24,3)	399	0,94 (0,71; 1,24)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	35 (4,4)	800	23 (5,8)	399	0,75 (0,44; 1,28)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Częstomocz							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	38 (4,8)	800	10 (2,5)	399	1,94 (0,96; 3,93)	0,02 (0,001; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Krwiomocz							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399	1,47 (0,85; 2,55)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	55 (6,9)	800	18 (4,5)	399	1,56 (0,90; 2,70)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE
Ciężki krwiomocz							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężki krwiomocz (nie prowadzący do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	5 (1,3)	399	1,40 (0,50; 3,92)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	4 (1,0)	399	1,76 (0,58; 5,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężkie zatrzymanie moczu							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	8 (2,0)	399	0,18 (0,05; 0,70)	-0,02 (-0,03; -0,002)	TAK

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Spośród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku stanów osłabienia. Wynik świadczy o przewadze BSC nad ENZ. W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 76.

Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	506 (63,3)	800	231 (57,9)	399	1,25 (0,98; 1,60)	0,05 (-0,01; 0,11)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	32 (4,0)	800	25 (6,3)	399	0,62 (0,36; 1,07)	-0,02 (-0,05; 0,005)	NIE
Gorączka							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	54 (6,8)	800	28 (7,0)	399	0,96 (0,60; 1,54)	-0,003 (-0,03; 0,03)	NIE
Ciężka gorączka							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	5 (1,3)	399	0,20 (0,04; 1,02)	-0,01 (-0,02; 0,001)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Obrzęk obwodowy							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	122 (15,3)	800	53 (13,3)	399	1,17 (0,83; 1,66)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	123 (15,4)	800	53 (13,3)	399	1,19 (0,84; 1,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	8 (1,0)	800	3 (0,8)	399	1,33 (0,35; 5,05)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	8 (2,0)	399	1,06 (0,45; 2,48)	0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (nieprowadzące do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	4 (1,0)	399	1,50 (0,48; 4,69)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Oslabienie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	140 (17,5)	800	67 (16,8)	399	1,05 (0,76; 1,45)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE
Stany osłabienia ***							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	408 (51,0)	800	178 (44,6)	399	1,29 (1,02; 1,64)	0,06 (0,004; 0,12)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	72 (9,0)	800	37 (9,3)	399	0,97 (0,64; 1,47)	-0,003 (-0,04; 0,03)	NIE
Zmęczenie							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	269 (33,6)	800	116 (29,1)	399	1,24 (0,95; 1,60)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	50 (6,3)	800	29 (7,3)	399	0,85 (0,53; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

*** w tym: osłabienie i zmęczenie;

Źródło: opracowanie własne

11.1.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Wśród chorych przyjmujących BSC częściej odnotowywano występowanie nieprawidłowej aktywności aminotransferaz: asparaginianowej i alaninowej. Różnice są statystycznie istotne na korzyść ENZ. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane zostały szczegółowo zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	148 (18,5)	800	77 (19,3)	399	0,95 (0,70; 1,29)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Limfopenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	294 (36,9)	797	157 (39,7)	395	0,89 (0,69; 1,13)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	71 (8,9)	797	47 (11,9)	395	0,72 (0,49; 1,07)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	81 (10,2)	797	72 (18,2)	395	0,51 (0,36; 0,72)	-0,08 (-0,12; -0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	2 (0,5)	395	0,49 (0,07; 3,52)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	186 (23,3)	797	146 (37,0)	395	0,52 (0,40; 0,67)	-0,14 (-0,19; -0,08)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	3 (0,4)	797	4 (1,0)	395	0,37 (0,08; 1,66)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	23 (2,9)	797	7 (1,8)	395	1,65 (0,70; 3,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	2 (0,3)	797	1 (0,3)	395	0,99 (0,09; 10,96)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE
Nieprawidłowe stężenie kreatyniny							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	77 (9,7)	797	49 (12,4)	395	0,76 (0,52; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	797	1 (0,3)	295	0,05 (0,00; 3,15)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE
Niskie stężenie hemoglobiny							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	633 (79,4)	797	321 (81,3)	395	0,89 (0,66; 1,21)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	36 (4,5)	797	21 (5,3)	395	0,84 (0,48; 1,46)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Spadek masy ciała							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	94 (11,8)	800	41 (10,3)	399	1,16 (0,79; 1,71)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

*dane raportowane do stycznia 2012;

***4 przypadki dotyczyły czynników związanych z chorymi;

Źródło: opracowanie własne

11.1.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W grupie przyjmującej ENZ odnotowano częstsze występowanie niepatologicznych złamań ogółem oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Spośród tych zdarzeń w grupie ENZ istotnie częściej występowały: złamania kończyn górnych ogółem i złamania kończyn dolnych ogółem oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Odnotowano także częstsze występowanie u chorych przyjmujących ENZ ciężkich patologicznych złamań (nieprowadzących do zgonu), upadków lub urazów związanych z upadkami oraz urazów, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku.

Pozostałe zdarzenia występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 78.

Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania AFFIRM w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Niepatologiczne złamania							
AFFIRM (FDA 2012)*#	32 (4,0)	800	3 (0,8)	399	5,50 (1,67; 18,07)	0,03 (0,02; 0,05)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	11** (1,4)	800	1*** (0,3)	399	5,55 (0,71; 43,13)	0,01 (0,002; 0,02)	TAK
Niepatologiczne złamania kończyn górnych							
AFFIRM (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399	5,04 (0,64; 39,49)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania kończyn dolnych							
AFFIRM (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	0 (0,0)	399	4,52 (1,12; 18,17)	0,01 (0,003; 0,02)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,82; 24,70)	0,01 (0,0004; 0,01)	TAK
Niepatologiczne złamania rdzenia kręgowego							
AFFIRM (FDA 2012)*	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399	4,02 (0,50; 32,25)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	3 (0,4)	800	1 (0,3)	399	1,50 (0,16; 14,45)	0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania w obrębie klatki piersiowej							
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Niepatologiczne złamania w obrębie czaszki i twarzoczaszki							
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Niepatologiczne złamania niesprecyzowane							
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,07; 286,63)	0,001 (-0,004; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Niepatologiczne złamania w obrębie jamy ustnej							
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,07; 286,63)	0,001 (-0,004; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania miednicy							
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Ciężkie, patologiczne złamania							
AFFIRM (EMA 2013)	12 (1,5)	800	2 (0,5)	399	3,02 (0,67; 13,57)	0,01 (-0,0009; 0,02)	NIE
Ciężkie patologiczne złamania (nieprowadzące do zgonu)							
AFFIRM (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	2 (0,5)	399	3,28 (0,74; 14,60)	0,01 (0,0001; 0,02)	TAK
Upadki lub urazy związane z upadkami ^{##}							
AFFIRM (FDA 2012)*	37 (4,6) ^a	800	5 (1,3)	399	3,82 (1,49; 9,80)	0,03 (0,02; 0,05)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
AFFIRM (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
Ciężkie upadki lub urazy związane z upadkami							
AFFIRM (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,07; 286,63)	0,001 (-0,003; 0,01)	NIE
Urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku							
AFFIRM (FDA 2012)*	14 (1,8) ^{###}	800	2 (0,5)	399	3,54 (0,80; 15,63)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK

* dane raportowane do stycznia 2012;

**większość zdarzeń była przypadkowa;

***4. stopnia nasilenia;

u jednego chorego mogło wystąpić więcej niż 1 złamanie danego typu; wg analizy FDA 2012 niepatologiczne złamania występowały u 2,5% chorych przyjmujących ENZ oraz u 0,8% chorych otrzymujących BSC;

większość zdarzeń (73%) była przypadkowa;

najczęściej raportowano niepatologiczne złamania (1%);

^a po zamknięciu baz w styczniu 2012 roku odnotowano dodatkowo 5 upadków lub urazów związanych z upadkami;

Źródło: opracowanie własne

11.1.20. Parametry życiowe

Podczas analizy parametrów życiowych w większości przypadków parametry były podobne między analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku tętna poniżej 50 i jego spadku o więcej niż 20 BPM (ang. *beats per minute* – liczba uderzeń na minutę) stwierdzono przewagę BSC

nad ENZ. W przypadku pozostałych parametrów nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 79

Ocena parametrów życiowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Badanie (publikacja)	ENZ		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciśnienie skurczowe > 180 mmHg i wzrost > 40 mmHg							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	26 (3,3)	800	8 (2,0)	399	1,64 (0,74; 3,66)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i jego spadek o więcej niż 30 mmHg							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciśnienie rozkurczowe poniżej 50 mmHg i jego spadek o więcej niż 20 mmHg							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	3 (0,8)	399	1,50 (0,40; 5,58)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym ciśnieniem skurczowym lub rozkurczowym							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	46 (5,8)	800	18 (4,5)	399	1,29 (0,74; 2,26)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Tętno poniżej 50 i jego spadek o więcej niż 20 BPM							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	1 (0,3)	399	6,57 (0,86; 50,44)	0,01 (0,004; 0,02)	TAK
Tętno powyżej 120 i jego wzrost o więcej niż 30 BPM							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	800	5 (1,3)	399	0,40 (0,11; 1,48)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym tętnem							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	17 (2,1)	800	6 (1,5)	399	1,42 (0,56; 3,64)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Temperatura powyżej 38°C i jej wzrost o więcej niż 1°C							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	8 (2,0)	399	0,56 (0,21; 1,45)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE

* dane raportowane do stycznia 2012;

Źródło: opracowanie własne

11.1.21. Podsumowanie ilościowej oceny bezpieczeństwa

Wykazano, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest korzystny w porównaniu z BSC.

Zdarzenia niepożądane ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących BSC. Różnic w profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono analizując zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane

ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, związane z odstawieniem leku, prowadzące do redukcji dawki oraz prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku.

W przypadku zdarzeń, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek ze stosowanym leczeniem odnotowano przewagę BSC nad ENZ. Wśród chorych leczonych ENZ istotnie statystycznie częściej występowały: neutropenia, halucynacje wzrokowe, ból głowy, napady drgawkowe, nadciśnienie, uderzenia gorąca, suchość skóry, świąd, niepatologiczne złamania oraz upadki. Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano różnic między grupami.

Przewagę ENZ nad BSC stwierdzono w przypadku ciężkich przerzutów do kości, ciężkich wymiotów oraz ciężkiego zatrzymania moczu. Z kolei w grupie ENZ statystycznie istotnie częściej występowały ciężkie patologiczne złamania (nieporowadzące do zgonu).

W przypadku zdarzeń innych niż ciężkie, statystycznie istotnie częściej w grupie BSC występowały takie zdarzenia jak: nudności, wymioty oraz nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: alaninowej i asparaginianowej. Stwierdzono także częstsze występowanie w grupie BSC niedokrwistości i hipokalcemii (minimum 3. stopień nasilenia).

Z kolei w grupie otrzymującej ENZ odnotowano statystycznie istotnie częstsze występowanie: zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń dolnych dróg oddechowych i zakażeń płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych, neutropenii, zaburzeń psychicznych ogółem, zaburzeń psychicznych (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji), zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy (także w dłuższym okresie obserwacji), zaburzeń naczyniowych ogółem, niedociśnienia lub wzrost ciśnienia krwi, nadciśnienia (także w dłuższym okresie obserwacji), uderzeń gorąca (także w dłużym okresie obserwacji), suchości skóry, świądu, sztywności mięśniowej, niepatologicznych złamań oraz upadków lub urazów związanych z upadkami.

Ponadto, w grupie ENZ częściej występowały także: neutropenia w minimum 3. stopniu nasilenia, ból głowy w minimum 3. stopniu nasilenia (także w dłuższym okresie obserwacji), kompresja rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego (minimum 3. stopień nasilenia), niedoczulica, krwawienie z nosa, bóle mięśniowo-szkieletowe (minimum 3. stopień nasilenia), częstomocz, stany osłabienia, niepatologiczne złamania w minimum 3. stopniu nasilenia, niepatologiczne złamania kończyn górnych, niepatologiczne złamania kończyn dolnych (także w minimum 3. stopniu nasilenia), ciężkie patologiczne złamania

(nieprowadzące do zgonu), urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku, tętno poniżej 50 i jego spadek o więcej niż 20 BPM.

Uwzględniając rozbieżności w okresach obserwacji w obydwu grupach, należy podkreślić, że różnice w częstości występowania zdarzeń takich jak: ciężki ból związany z przerzutami, ból pleców, zmniejszenie łaknienia, patologiczne złamania oraz kompresja rdzenia kręgowego prawdopodobnie nie mają znaczenia w ocenie profilu bezpieczeństwa enzalutamidu.

Częstość występowania zdarzeń w podziale na układy i narządy znajduje się w poniższej tabeli (Tabela 80).

Tabela 80.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania enzalutamidu względem BSC na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zdarzenia niepożądane co najmniej możliwie związane z leczeniem								
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Neutropenia do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,52 (1,12; 18,17)	RD=0,01 (0,003; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Leukopenia do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,51 (0,43; 28,65)	RD=0,01 (-0,002; 0,01)	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne								
Halucynacje wzrokowe do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,53 (1,21; 16,95)	RD=0,01 (0,004; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Niepokój do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=1,63 (0,92; 2,90)	RD=0,02 (-0,002; 0,05)	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu nerwowego								
Ból głowy do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,25 (1,39; 3,65)	RD=0,06 (0,03; 0,09)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Napady drgawkowe do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,50 (0,82; 24,70)	RD=0,01 (0,0004; 0,01)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zaburzenia koncentracji Zaburzenia pamięci Zaburzenia poznawcze Zanik pamięci do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia naczyniowe								
Nadciśnienie do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,30 (1,18; 4,48)	RD=0,03 (0,01; 0,06)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Uderzenia gorąca do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,22 (1,54; 3,20)	RD=0,10 (0,06; 0,14)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Suchość skóry do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,86 (1,10; 7,46)	RD=0,02 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Świąd do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,96 (1,14; 7,72)	RD=0,02 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
Niepatologiczne złamania do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,79 (1,45; 15,84)	RD=0,03 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Upadki do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=3,28 (1,27; 8,49)	RD=0,03 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zdarzenia niepożądane ogółem								
Zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia) do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	OR=0,73 (0,57; 0,93)	RD=-0,08 (-0,14; -0,02)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zdarzenia niepożądane ogółem Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (minimum 3. stopień nasilenia) Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (minimum 3. stopień nasilenia) Zdarzenia niepożądane związane z odstawieniem leku Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=1,33 (1,03; 1,73)	RD=0,06 (0,01; 0,12)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenie płuc do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=1,90 (1,11; 3,25)	RD=0,04 (0,01; 0,07)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zakażenia górnych dróg oddechowych do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=1,75 (1,11; 2,76)	RD=0,04 (0,01; 0,08)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze Zakażenia dróg moczowych Ciężkie zakażenia dróg moczowych Ciężkie zapalenie płuc</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenie płuc (minimum 3. stopień nasilenia) Zakażenia górnych dróg oddechowych (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężkie zapalenie płuc (nieprowadzące do zgonu)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
Ciężkie przerzuty do kości do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	OR=0,10 (0,01; 0,85)	RD=-0,01 (-0,02; -0,0001)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<u>Pozostałe zdarzenia:</u> Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Ciężki ból nowotworowy Ciężki ból związany z przerzutami do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Ciężkie bolesne przerzuty (nieprowadzące do zgonu) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=2,18 (0,62; 7,70)	RD=0,01 (-0,004; 0,02)	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
Neutropenia do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,65 (1,69; 4,15)	RD=0,09 (0,05; 0,12)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Neutropenia (minimum 3. stopień nasilenia) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,51 (1,12; 18,14)	RD=0,01 (0,003; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Niedokrwistość do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	OR=0,71 (0,52, 0,98)	RD=-0,05 (-0,09; -0,001)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego Ciężka niedokrwistość</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Małopłytkowość Małopłytkowość (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zburzenia metabolizmu i odżywiania								
<p>Hipokalcemia (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,42 (0,20; 0,89)	RD=-0,02 (-0,04; -0,001)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem Zmniejszenie łaknienia</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Hiperqlikemia Hiperqlikemia (minimum 3. stopień nasilenia) Hiperkalcemia Hiperkalcemia (minimum 3. stopień nasilenia) Hiperkaliemia Hiperkaliemia (minimum 3. stopień nasilenia) Hipermagnezemia Hipermagnezemia (minimum 3. stopień nasilenia) Hipofosfatemia Hipofosfatemia (minimum 3. stopień nasilenia) Hipokalcemia Hipokaliemia Hipokaliemia (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia psychiczne								
Zaburzenia psychiczne ogółem do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=1,38 (1,03; 1,86)	RD=0,06 (0,01; 0,10)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia psychiczne (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,49 (1,09; 5,66)	RD=0,02 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<u>Pozostałe zdarzenia:</u> Bezsennaś Depresja Niepokój do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Bezsennaś Bezsennaś (minimum 3. stopień nasilenia) Halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi (1. lub 2. stopień nasilenia) Halucynacje lub urojenia nie związane z lekami opioidowymi (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężkie halucynacje lub urojenia nie związane z lekami opioidowymi Niepokój Niepokój (minimum 3. stopień nasilenia) Zaburzenia psychiczne (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji) (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna (wyjątek: halucynacje lub urojenia nie związane z lekami opioidowymi 1. lub 2. stopień nasilenia – wysoka)
Zaburzenia układu nerwowego								
<p>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	OR=1,59 (1,24; 2,03)	RD=0,11 (0,05; 0,17)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji		Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
		OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Ból głowy	Ogółem do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,25 (1,39; 3,65)	RD=0,06 (0,03; 0,09)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Ogółem do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,36 (1,46; 3,82)	RD=0,07 (0,03; 0,10)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Minimum 3. stopień nasilenia do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,50 (0,82; 24,70)	RD=0,01 (0,0004; 0,01)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	Minimum 3. stopień nasilenia do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,51 (0,93; 21,81)	RD=0,01 (0,001; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Kompresja rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego (minimum 3. stopień nasilenia) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=1,82 (1,01, 3,26)	RD=0,03 (0,003, 0,05)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Niedoczulica do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,33 (1,02; 5,33)	RD=0,02 (0,004; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Ciężkie zaburzenia układu nerwowego Ciężka kompresja korzeni nerwowych Kompresja rdzenia kręgowego Ciężka kompresja rdzenia kręgowego Napady drgawkowe Napady drgawkowe (minimum 3. stopień nasilenia) Parestezje Zawroty głowy (ang. <i>dizziness</i>)</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Kompresja rdzenia kręgowego Kompresja rdzenia kręgowego wg kryteriów formularza raportowania przypadków SRE Kompresja rdzenia kręgowego wg kryteriów formularza raportowania przypadków SRE (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężka kompresja rdzenia kręgowego (nie prowadząca do zgonu) Kompresja rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego Kompresja rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego Niedoczulica (minimum 3. stopień nasilenia) Parestezje Parestezje (minimum 3. stopień nasilenia) Zawroty głowy (ang. <i>dizziness/vertigo</i>) Zawroty głowy (ang. <i>dizziness/vertigo</i>) (minimum 3. stopień nasilenia) Zespół ogona końskiego (minimum 3. stopień nasilenia) Zgłoszone przez chorych zdarzenia niepożądane potencjalnie mogące być napadami drgawkowymi</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia serca								
Zaburzenia serca ogółem Zaburzenia serca (minimum 3. stopień nasilenia) Zawał mięśnia sercowego (minimum 3. stopień nasilenia) do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
QTcF >500 ms lub wzrost > 60 ms po początkowej fazie badania do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC								
Zaburzenia naczyniowe								
Zaburzenia naczyniowe ogółem do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=1,86 (1,39; 2,48)	RD=0,12 (0,07; 0,17)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)			
Nadciśnienie lub wzrost ciśnienia krwi do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,11 (1,13; 3,91)	RD=0,03 (0,01; 0,06)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna	
Nadciśnienie	do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,30 (1,18; 4,48)	RD=0,03 (0,01; 0,06)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,40 (1,24; 4,66)	RD=0,04 (0,01; 0,06)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Uderzenia gorąca	do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,22 (1,54; 3,20)	RD=0,10 (0,06; 0,14)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
	do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,22 (1,54; 3,20)	RD=0,10 (0,06; 0,14)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Uderzenia gorąca (minimum 3. stopień nasilenia) do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nieemożliwe do obliczenia	RD=0,00 (-0,04; 0,04)	Wysoka	Krytyczna	

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Nadciśnienie (minimum 3. stopień nasilenia) Uderzenia gorąca (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
<p>Krwawienia z nosa</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	OR=2,65 (1,01; 6,95)	RD=0,02 (0,004; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<p>Krwawienia z nosa (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=0,50 (0,03; 7,98)	RD=-0,001 (-0,01; 0,003)	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Duszność Kaszel Ciężka zatorowość płucna</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia żołądka i jelit								
<p>Nudności</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,69 (0,54, 0,88)	RD=-0,09 (-0,15, -0,03)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<p>Wymioty</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,69 (0,51; 0,93)	RD=-0,06 (-0,11; -0,01)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p>Ciężkie wymioty</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,12 (0,03; 0,58)	RD=-0,02 (-0,03; -0,003)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zaburzenia żołądka i jelit ogółem Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit Biegunka Biegunka (minimum 3. stopień nasilenia) Ból brzucha Zaparcia</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Biegunka Biegunka (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
Zaburzenia funkcjonowania wątroby Zaburzenia funkcjonowania wątroby (minimum 3. stopień nasilenia) do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Suchość skóry do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=2,86 (1,10; 7,46)	RD=0,02 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Świąd do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=3,07 (1,18; 7,97)	RD=0,02 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<u>Pozostałe zdarzenia:</u> Suchość skóry (minimum 3. stopień nasilenia) Świąd (minimum 3. stopień nasilenia) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
Bóle mięśniowo-szkieletowe (minimum 3. stopień nasilenia) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=5,04 (0,64; 39,49)	RD=0,01 (0,001; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Szttywność mięśniowa do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=10,73 (1,44; 80,05)	RD=0,02 (0,01; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p>Pozostałe zdarzenia: Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Artralgia Bóle mięśni Bóle mięśniowo-szkieletowe Bóle mięśniowo-szkieletowe (minimum 3. stopień nasilenia) Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej Ból kończyn Ból kostny Ciężki ból kostny Ból pleców Ciężki ból pleców Osłabienie mięśni</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Artralgia Artralgia (minimum 3. stopień nasilenia) Bóle mięśniowo-szkieletowe Ciężki ból kostny (nie prowadzący do zgonu) Ból pleców Ból pleców (minimum 3. stopień nasilenia) Osłabienie mięśni Osłabienie mięśni (minimum 3. stopień nasilenia) Sztwywność mięśniowa (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
<p>Częstomocz</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	OR=1,94 (0,96; 3,93)	RD=0,02 (0,001; 0,04)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p>Ciężkie zatrzymanie moczu</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,18 (0,05; 0,70)	RD=-0,02 (-0,03; -0,002)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych Krwiomocz Krwiomocz (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężki krwiomocz</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Częstomocz (minimum 3. stopień nasilenia) Krwiomocz Ciężki krwiomocz (nie prowadzący do zgonu) Ciężki krwiomocz (nie prowadzący do zgonu) (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
<p>Stany osłabienia</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	OR=1,29 (1,02; 1,64)	RD=0,06 (0,004; 0,12)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p>Pozostałe zdarzenia: Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Gorączka Ciężka gorączka Obrzęk obwodowy Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego Osłabienie Zmęczenie Zmęczenie (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Obrzęk obwodowy Obrzęk obwodowy (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (nieprowadzące do zgonu) Stany osłabienia (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
<p>Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,51 (0,36; 0,72)	RD=-0,08 (-0,12; -0,04)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
<p>Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	OR=0,52 (0,40; 0,67)	RD=-0,14 (-0,19; -0,08)	n/d	n/d	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem Spadek masy ciała</p> <p>do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Limfopenia Limfopenia (minimum 3. stopień nasilenia) Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej (minimum 3. stopień nasilenia) Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej (minimum 3. stopień nasilenia) Nieprawidłowe stężenie bilirubiny Nieprawidłowe stężenie bilirubiny (minimum 3. stopień nasilenia) Nieprawidłowe stężenie kreatyniny Nieprawidłowe stężenie kreatyniny (minimum 3. stopień nasilenia) Niskie stężenie hemoglobiny Niskie stężenie hemoglobiny (minimum 3. stopień nasilenia)</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach								
Niepatologiczne złamania do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=5,50 (1,67; 18,07)	RD=0,03 (0,02; 0,05)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Niepatologiczne złamania (minimum 3. stopień nasilenia) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=5,55 (0,71; 43,13)	RD=0,01 (0,002; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Niepatologiczne złamania kończyn górných do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=5,04 (0,64; 39,49)	RD=0,01 (0,001; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Niepatologiczne złamania kończyn dolnych do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,52 (1,12; 18,17)	RD=0,01 (0,003; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Niepatologiczne złamania kończyn dolnych (minimum 3. stopień nasilenia) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=4,50 (0,82; 24,70)	RD=0,01 (0,0004; 0,01)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie patologiczne złamania (nieprowadzące do zgonu) do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=3,28 (0,74; 14,60)	RD=0,01 (0,0001; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Upadki lub urazy związane z upadkami do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=3,82 (1,49; 9,80)	RD=0,03 (0,02; 0,05)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=3,54 (0,80; 15,63)	RD=0,01 (0,001; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Ciężkie, patologiczne złamania do 9,3 m-ca dla ENZ do 4,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	OR=3,02 (0,67; 13,57)	RD=0,01 (-0,0009; 0,02)	Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
<p><u>Pozostałe zdarzenia:</u> Niepatologiczne złamania kończyn górnych (minimum 3. stopień nasilenia) Niepatologiczne złamania rdzenia kręgowego Niepatologiczne złamania rdzenia kręgowego (minimum 3. stopień nasilenia) Niepatologiczne złamania w obrębie klatki piersiowej (minimum 3. stopień nasilenia) Niepatologiczne złamania w obrębie czaszki i twarzoczaszki (minimum 3. stopień nasilenia) Niepatologiczne złamania niesprecyzowane (minimum 3. stopień nasilenia) Niepatologiczne złamania w obrębie jamy ustnej (minimum 3. stopień nasilenia) Niepatologiczne złamania miednicy (minimum 3. stopień nasilenia) Upadki lub urazy związane z upadkami (minimum 3. stopień nasilenia) Ciężkie upadki lub urazy związane z upadkami</p> <p>do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC</p>	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Zdarzenie okres obserwacji	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)		
Parametry życiowe								
Tętno < 50 i spadek > 20 BPM do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	OR=6,57 (0,86; 50,44)	RD=0,01 (0,004; 0,02)	n/d	n/d	Wysoka	Krytyczna
Pozostałe zdarzenia: Ciśnienie skurczowe > 180 mmHg i wzrost > 40 mmHg Ciśnienie skurczowe < 90 mmHg i spadek > 30 mmHg Ciśnienie rozkurczowe < 50 mmHg i spadek > 20 mmHg Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym ciśnieniem skurczowym lub rozkurczowym Tętno > 120 i wzrost > 30 BPM Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym tętnem Temperatura > 38°C i wzrost > 1°C do 10,3 m-ca dla ENZ do 5,0 m-cy dla BSC	n/d	n/d	n/d	n/d	Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.		Wysoka	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

11.2. Badanie nieopublikowane odnalezione w rejestrze badań klinicznych

Tabela 81
Nieopublikowane badanie kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Multicenter, Single-arm, Open Label Treatment Protocol to Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy	NCT01606982	Badanie po dopuszczeniu leku do obrotu	Astellas Pharma Global Development, Inc.	Eksperymentalne, jednoramienne	Zapewnienie szerokiego dostępu do enzalutamidu i monitorowania jego bezpieczeństwa u chorych na mCRPC, którzy wcześniej byli leczeni docetakselem.	24 maja 2012	b/d*

*badanie zostanie zakończone, jeżeli enzalutamid zostanie dopuszczony do sprzedaży w danym kraju, gdy sponsor zdecyduje inaczej lub kiedy zajdzie potrzeba, by zakończyć badanie;

Źródło: opracowanie własne

11.3. Wyniki badania ankietowego

11.3.1. Ekspert nr 1

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

1. [Redacted list item]

[Redacted text] 33 [Redacted text]
[Redacted text]

a) [Redacted text]
[Redacted text]

b) [Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text] 34

c) [Redacted text]
[Redacted text]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

2. [Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
 - ⊕ [Redacted text]

33 S [Redacted text]

34 W [Redacted text]

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

4. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

5. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	■	■	■

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

[REDACTED]	[REDACTED]				
[REDACTED]	■	■	■	+	+

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.3.2. Ekspert nr 2

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]
- a) [Redacted text block]

³⁵ [Redacted text block]

b) [redacted]
[redacted]
[redacted] 36 [redacted]

c) [redacted]
[redacted] 37 [redacted]

- ⊗ [redacted]
- ⊗ [redacted]
- ⊗ [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]
[redacted]

2. [redacted]
[redacted]
[redacted]
⊗ [redacted]
⊗ [redacted]
⊗ [redacted]
⊗ [redacted]
[redacted]

³⁶e [redacted]
³⁷e [redacted]

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

4. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

11.3.3. Ekspert nr 3

[Redacted text block]

1. [Redacted list item]

³⁸ [Redacted footnote]

a) [redacted]
[redacted] ³⁹

b) [redacted]
[redacted]
[redacted]

c) [redacted]
[redacted]

⊕ [redacted]
⊕ [redacted]
⊕ [redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

⊕ [redacted]

⊕ [redacted]

⊕ [redacted]

⊕ [redacted]

[redacted]

³⁹ W [redacted]
[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. [REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]

11.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 82.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapaadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdziały 5 i 6
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdziały 7.9 i 11.8
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 7.8 i 11.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 7.10.6, 7.11.5, 7.14 i 7.15

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdziały 7.4.3, 7.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 7.3.1, 7.4.1, 7.5.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 7.3.3, 7.4.3, 7.5.3 i 11.9
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 7.9 i 11.8
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 11.8
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 7.9 i 11.8
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 7.9 i 11.8
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 7.9 i 11.8
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 11.8
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 11.8
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 11.8
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 7.10, 7.10.6, 7.11.5, 7.13, 7.14 i 7.15
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i	Tak, Rozdział 7.16

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

Źródło: opracowanie własne

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 83.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Embase [ab, ti, ot, tw, kw]	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]
#1	enzalutamide OR MDV3100 OR "MDV 3100" OR "MDV-3100"	761	304	9
#2	xtandi	60 [^]	9	3
#3	#1 OR #2	800	305	9
#4	prostate OR prostates OR prostatic*	182316	159347	10160
#5	cancer OR cancers OR tumors OR tumor OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms	2378327	3269628	92076
#6	#4 AND #5	129212	121976	6654
#7	HRPC OR CRPC	2988	1618	174
#8	#6 OR #7	129375	122083	6662
#9	#3 AND #8	734	295	9 ^{^^}

[^]ab – ang. *abstract* – streszczenie, kw – ang. *key word* – słowo kluczowe, ot – ang. *original title* – tytuł oryginalny, ti – ang. *title* – tytuł, tw – ang. *text word* – słowa w tekście

[^]dotychczas zastosowano deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej leku

^{^^}w bazie CENTRAL (II etap przeglądu) odnaleziono 5 publikacji

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 03.04.2014 r.

Tabela 84.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Embase [ab, ti, ot, tw, kw]	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]
#1	abiraterone OR abirateron* OR "CB 7630" OR CB7630 OR "CB-7630"	955	521	26
#2	zytiga	177 [^]	66	2
#3	#1 OR #2	1070	523	26
#4	prostate OR prostates OR prostatic*	182390	159417	10160
#5	cancer OR cancers OR tumors OR tumor OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms	2379315	3270947	92077
#6	#4 AND #5	129273	122042	6654
#7	HRPC OR CRPC	2993	1619	174
#8	#6 OR #7	129436	122149	6662
#9	#3 AND #8	938	494	25 [^]
#10	random* OR randomised OR randomized OR RCT	874532	887943	n/d
#11	#9 AND #10	165	80	n/d

[^] dodatkowo zastosowano deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej leku

Źródło: opracowanie własne

[^] liczba publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (III etap) wynosiła 19

Data wyszukiwania: 04.04.2014 r.

11.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 85.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	enzalutamide	5
	xtandi	1
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	enzalutamide	5
	xtandi	5
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	enzalutamide	13
	xtandi	13
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	enzalutamide	51
	xtandi	51
Current Controlled Trials Register http://www.controlled-trials.com/	enzalutamide	2
	xtandi	0
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	enzalutamid	0
	xtandi	0
III etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	abiraterone	9
	zytiga	9
FDA	abiraterone	30

Baza	Strategia	Wynik
(Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	zytiga	26

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 09.04.2014 r.

11.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 86.

Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Bennett 2014 [71]</i>	5/5	PubMed (od 1984 r. do listopada 2013 r.), Embase i ClinicalTrials.gov (od 1966 r. do listopada 2013 r.)	Podsumowanie farmakologii, farmakokinetyki, ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu w leczeniu chorych na CRPC.	Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu włączono 2 badania (1 I/II fazy oraz 1 III fazy – <i>AFFIRM</i>) Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> (RCT)	Enzalutamid jest skuteczny w hamowaniu progresji mCRPC, redukcji stężenia PSA, wydłużaniu czasu do wystąpienia progresji PSA ^{^^} , wydłużaniu czasu wolnego od zdarzeń kostnych i w zwiększaniu jakości odpowiedzi na leczenie. Obecnie przeprowadzane są badania kliniczne, które mają określić, czy enzalutamid może być stosowany w leczeniu innych nowotworów i w ramach wczesnego leczenia raka gruczołu krokowego.
<i>Deshmukh 2014 [72]</i>	4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych)	PubMed i ClinicalTrials.gov (data przeszukania baz: b/d)	Ocena metod leczenia raka gruczołu krokowego (I i II linia leczenia) z uwzględnieniem czynników biologicznych wpływających na rozwój choroby.	Dla enzalutamidu włączono 2 badania (1 I/II fazy oraz 1 III fazy – <i>AFFIRM</i>) Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> (RCT)	Nowe leki przeciwnowotworowe, w tym: octan abirateronu, kabazytaksel oraz enzalutamid wykazują istotny potencjał terapeutyczny poprawiając jakość życia i wydłużając czas przeżycia.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Sridhar 2014 [78]	4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych)	PubMed, European Society of Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology (od 2004 r.) oraz ClinicalTrials.gov (data przeszukania baz: b/d) dodatkowo: główne abstrakty konferencyjne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (od 2004 r.)	Ocena skuteczności nowych terapii w leczeniu CRPC, w tym: chemioterapii, terapii hormonalnej, immunoterapii i radiofarmaceutyków wydłużających przeżycie. Ocena skuteczności terapii wciąż testowanych w ostatnich etapach badań klinicznych.	Nie podano liczby badań włączonych, ale podano informację o 15 kluczowych badaniach III fazy (wszystkie były randomizowane) Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT).	Mediana czasu całkowitego przeżycia u chorych na mCRPC stosujących nowe terapie wynosi 2-3 lata. Za kluczowe uznaje się dążenie do możliwie najefektywniejszego wykorzystania oraz rozwoju nowych terapii.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Tan 2014 [81]	5/5	PubMed, clinicaltrials.gov (data przeszukania baz: b/d)	Przegląd literatury i przeprowadzenie porównania pośredniego w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii hormonalnych (enzalutamid vs octan abirateronu) u chorych na mCRPC.	2 badania RCT (faza III), Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT)	Na podstawie wyników porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w OS między enzalutamidem i octanem abirateronu. Jednakże, enzalutamid może w porównaniu do octanu abirateronu, w większym stopniu wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie na podstawie PSA jak i radiologicznej, ponadto enzalutamid wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa u chorych na mCRPC leczonych po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wynik porównania pośredniego może służyć jako hipoteza mająca na celu sporządzenie badania porównującego bezpośrednio obie terapie.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Iacovelli 2013 [73]</i>	5/5	PubMed (od stycznia 2005 r. do grudnia 2012 r.)	Ocena efektywności aktualnie dostępnych metod leczenia chorych na CRPC ze złym stanem sprawności po niepowodzeniu leczenia terapią opartą na docetakselu.	3 badania RCT (faza III), Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> (RCT); ⊗ <i>COU-AA-301</i> (RCT).	Różne profile toksykologiczne badanych leków powinny być brane pod uwagę w wyborze terapii, w zależności od chorób towarzyszących i dostępności leków – nawet jeżeli widoczne są znaczne korzyści z poddawania chorym hormonoterapii, a nie chemioterapii. Dobrze zaprojektowane badania mogą pomóc w wyborze najlepszej terapii (uwzględniającej sposób działania leku) dla chorych na CRPC z dobrym stanem sprawności. W przeciwieństwie do chemioterapii, w hormonoterapii (octan abirateronu i enzalutamid) potwierdzono redukcję ryzyka zgonu.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Loblaw 2013 [74]	5/5	Medline, Embase (od 2003 r. do czerwca 2012 r.), The Cochrane Library, American Society Clinical Oncology oraz American Urology (od 2009 r. do 2012 r.)	Podsumowanie dowodów z badań RCT w celu zweryfikowania terapii systemowych o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.	25 badań RCT, w tym 7 badań fazy II i 18 badań fazy III Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT). 	Kabazytaksel, octan abirateronu i enzalutamid skutecznie wydłużają czas przeżycia całkowitego u mężczyzn z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem. Brak badań bezpośrednio porównujących wymienione leki. Octan abirateronu i enzalutamid wykazują najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa. Octanu abirateronu jest uważany za wiodący lek w leczeniu chorych na CRPC. Nie wszyscy chorzy odpowiadają na leczenie octanem abirateronu lub enzalutamidem, u wszystkich natomiast ostatecznie obserwowano postęp choroby. U chorych z odpowiednim stanem sprawności i niezaburzoną czynnością szpiku kostnego, należy rozważyć zastosowanie kabazytakselu. Potrzebne są dodatkowe badania w celu ustalenia optymalnego postępowania terapeutycznego w opisywanej populacji chorych.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Ouzaid 2013 [75]</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych, włączonych do analizy)	PubMed dodatkowo: podsumowania konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego, Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (data przeszukania baz: b/d)	Zaprezentowanie badań III fazy, dotyczących nowych opcji terapeutycznych, stosowanych w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.	8 badań RCT Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> (RCT); ⊗ <i>COU-AA-301</i> (RCT).	Pojawiły się nowe opcje terapeutyczne, stosowane w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Opcje te wykazują się wyższą skutecznością w porównaniu do BSC.
<i>Samson 2013 [80]</i>	5/5	Medline przez PubMed (od 13 września do 12 listopada 2012 r.)	Ocena efektywności 4 leków: Sipuleucelu-T, kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu w terapii mCRPC.	6 badań RCT Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> (RCT); ⊗ <i>COU-AA-301</i> (RCT).	U chorych na CRPC, u których nastąpiła progresja po lub w trakcie stosowania docetakselu skuteczność octanu abirateronu, enzalutamidu i kabazytakselu wydaje się być porównywalna.
<i>Sanford 2013 [76]</i>	5/5	Medline (od 1946 do 20 września 2013), Embase (od 1996 do 20 września 2013), rejestry badań klinicznych, odniesienia bibliograficzne i strony internetowe.	Ocena skuteczności i tolerancji enzalutamidu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.	Do oceny efektywności leczenia enzalutamidem włączono 1 badanie RCT, badanie to włączono także do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> .	Wykazano skuteczność leczenia enzalutamidem chorych na mCRPC.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Seal 2013 [77]	5/5	<p>Medline przez PubMed (od 1 stycznia 2004 r. do 30 kwietnia 2011 r.), Embase, Cochrane Library (od stycznia 2004 r. do kwietnia 2011 r.) American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology (od 2007 r. do 2011 r.)</p> <p>ClinicalTrials.gov, National Research Register, przeglądy systematyczne raporty HTA (od 2004 r. do 2011 r.), dodatkowo: AHRQ, COS, NICE (data przeszukania baz: b/d)</p>	<p>Ocena przeżycia oraz dodatkowo ocenianych punktów końcowych u chorych na mCRPC poddanych terapii nowymi lekami. Analizowano także wyniki leczenia raportowane przez chorego oraz tolerancję na daną terapię.</p>	<p>36 publikacji, w tym 27 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 2 badania 1-ramienne (w tym 1 retrospektywne w fazie I/II oraz 1 badanie fazy II); ⊗ 25 badań 2-ramiennych (5 badań retrospektywnych w tym 3 badania fazy III, 1 badanie fazy I/II, 4 badania fazy II oraz 15 badań fazy III) ⊗ 9 przeglądów (w tym 2 systematyczne). <p>Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT). 	<p>Wykazano wydłużenie czasu przeżycia u chorych na CRPC przyjmujących RAD-223, Spiuleucel-T, enzalutamid, octan abirateronu oraz kabazytaksel. Wykazano opóźnienie wystąpienia powikłań układu kostnego u chorych z przerzutami do kości stosujących denosumab.</p> <p>Enzalutamid i Rad-223 mają udokumentowane działanie redukujące komplikacje kostne i korzystny wpływ na OS.</p> <p>Użyteczność wyników raportowanych przez chorych jest ograniczona, ponieważ w większości badań są one definiowane jako drugorzędowe punkty końcowe z przesuniętym czasem zgłaszania zdarzeń.</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Agarwal 2012 [69]</i>	4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań)	Medline (do 18 października 2011 r.), American Society of Clinical Oncology, American Urological Association, European Society of Medical Oncology, European Association of Urology (od 2006 r. do października 2011)	Ocena terapii nowej generacji stosowanych w leczeniu mCRPC.	29 badań I i II fazy, 25 badań III fazy Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * <i>AFFIRM</i> - NCT00974311 (RCT); * <i>COU-AA-301</i> (RCT).	Szlaki molekularne dla androgenów (ENZ, TAK700), immunoregulatorów (ipilimumab, Prostavac-VF-Tricom), Src [^] (dasatinib), Met [^] (cabozantinib), klusteryny (custerisen) oraz angiogenezy (afibercept, tasquinimod) są celami terapii molekularnych. Nowe molekularne cele terapeutyczne niosą duży potencjał i szanse dalszego usprawnienia leczenia.
<i>Beltran 2011 [70]</i>	5/5	PubMed, ClinicalTrial.gov (data przeszukania baz: b/d)	Ocena nowych terapii w leczeniu CRPC ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności i bezpieczeństwa.	32 badania fazy I- III, w tym 20 trwających badań fazy III Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * <i>AFFIRM</i> (RCT).	Badania kliniczne III fazy nad 4 nowymi lekami (kabazytaksel, Sipuleucel-T, denosumab i octan abirateronu) o zróżnicowanym mechanizmie działania wykazały dodatnią efektywność w leczeniu CRPC. Enzalutamid jest lekiem, który potencjalnie także może być znaczącą opcją terapeutyczną w opisywanej populacji.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Vishnu 2010 [79]</i>	5/5	Medline przez PubMed (od 2003 roku do września 2009 roku), strona internetowa US National Institute of Health's, clinicaltrials.gov, ASCO	Ocena aktualnych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego CRPC i zmian jakie zaszły w ostatnich latach.	15 badań RCT Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ <i>AFFIRM</i> (RCT); ⊗ <i>COU-AA-301</i> (RCT).	Znaczenie nowych leków w terapii CRPC musi zostać potwierdzone przez badania III fazy, które nie zostały jeszcze zakończone. Udowodniono, że nowy biomarker, jakim są krążące we krwi komórki nowotworowe dostarcza ważnych informacji prognostycznych i prawdopodobnie biomarker ten przyda się w przyszłości w podejmowaniu decyzji związanych z leczeniem chorych na CRPC. Jednakże użyteczność i znaczenie tego nowego biomarkera wymaga większej, prospektywnej walidacji.

[^]kinazy z rodziny SRC;

^{^^}protoonkogen kodujący receptorowe kinazy tyrozynowe czynnika wzrostu hepatocytów;

^{^^^}w publikacji napisano o redukcji czasu do wystąpienia progresji PSA – najprawdopodobniej jest to błąd;

Źródło: opracowanie własne

11.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

AFFIRM [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa (chorzy przydzielani do 2 grup: ENZ vs BSC (2:1), wykonana za pomocą IVRS (ang. <i>Interactive Voice Recognition System</i> – interaktywny system rozpoznania mowy) ze stratyfikacją wg wyniku skali sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>: 0 lub 1 vs 2)* oraz kwestionariusza oceny bólu BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>: 0-3 vs 4-10)**</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: PLC w postaci identycznych do ENZ kapsulek. Chorzy, badacze oraz pracownicy prowadzący badanie zostali poddani zaślepieniu. Ujawnienie leczenia mogło nastąpić jedynie w przypadku, gdy wiedza o metodzie zaślepienia diametralnie zmieniała planowane zarządzanie medyczne w nagłych wypadkach. Wniosek o ujawnienie zaślepienia powinno być omówione z monitorem medycznym. Jeśli jest to uzasadnione monitor medyczny może ujawnić zaślepienie przez użycie IVRS.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 15,8% badanych (189 osób) z powodów innych niż zgony[^] lub progresja choroby (dane te zostały przedstawiona w analizie skuteczności), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 111 (13,9%) osób przyjmujących ENZ: 61 (7,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 24 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub z powodu naruszenia protokołu badania i 26 (3,3%) z powodu innych przyczyn; ⊗ 78 (19,5%) osób otrzymujących BSC: 39 (9,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 21 (5,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub z powodu naruszenia protokołu badania i 18 (4,5%) z powodu innych przyczyn. <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w analizie czasu przeżycia całkowitego, analizie progresji choroby, analizie odpowiedzi na leczenie PSA i ocenie bezpieczeństwa;</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA;</p> <p>Sponsor: Medivation i Astellas Pharma Global Development</p> <p>Liczba ośrodków: 156 ośrodków (15 państw);</p> <p>Okres obserwacji (mediana): czas leczenia ENZ – 8,3 mies., czas leczenia BSC – 3,0 mies. + okres obserwacji, w sumie mediana okresu obserwacji wynosi 14,4 m-ca (profil bezpieczeństwa oceniono w czasie leczenia oraz przez 30 dni oraz przez kolejne 30 dni, czyli okres leczenia + 60 dni);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego bez neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek; ⊗ trwająca terapia, polegająca na inaktywacji androgenów poprzez ciągłe ograniczenie uwalniania hormonu gonadotropiny (GnRH) lub orchitektomię (kastrowanie chirurgiczne lub medyczne); u chorych bez przeprowadzonej orchitektomii w okresie leczenia konieczne jest zapewnienie efektywnego utrzymania stężenia GnRH; ⊗ stężenie testosteronu w surowicy krwi < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) podczas wizyty przesiewowej; ⊗ utrzymanie stałego dawkowania bisfosfonianem w okresie ≥ 4 tyg. u chorych, przyjmujących te leki; ⊗ progresja CRPC (oznaczona za pomocą stężenia PSA lub obrazowania po chemioterapii opartej na docetakselu). Progresja CRPC definiowana za pomocą co najmniej jednego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ co najmniej trzy kolejne, rosnące oznaczenia stężenia PSA, w odstępie co najmniej tyg., stężenie PSA podczas badania przesiewowego ≥ 2 ng/ml; ⊗ postępująca choroba tkanek miękkich (na podstawie RECIST); ⊗ postępująca choroba kości (≥ 2 zmiany chorobowe wykryte za pomocą obrazowania kości). ⊗ ≤ 2 cykle chemioterapii opartej na ≥ 1 dawce docetakselu; ⊗ stan sprawności 0-2 wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)*;

AFFIRM [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]

- ⊗ szacowana długość życia ≥ 6 mies.;
- ⊗ chorzy będący w stanie połykać i zgadzający się z wymaganiami badania;
- ⊗ chorzy skłonni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ ciężka współistniejąca choroba/infekcja/zaburzenie mogące wpłynąć na udział chorego w badaniu;
- ⊗ przerzuty do mózgu lub aktywne choroby zewnątrzoponowe (chorzy leczeni na choroby zewnątrzoponowe byli włączani do badania);
- ⊗ całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1\ 500/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $< 100\ 000/\mu\text{l}$ i stężenie hemoglobiny $< 5,6\ \text{mmol/l}$ (9 g/dl) podczas badania przesiewowego (chorzy mogli nie otrzymywać czynników wzrostu lub transfuzji krwi w przeciągu 7 dni od wizyty przesiewowej);
- ⊗ całkowite stężenie bilirubiny, aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) ponad 2 razy większe od górnej granicy normy^{###};
- ⊗ stężenie kreatyniny $> 177\ \mu\text{mol/l}$ ($> 2\ \text{mg/dl}$)^{###};
- ⊗ stężenie albuminy we krwi $< 30\ \text{g/l}$ (3,0 g/dl)^{###};
- ⊗ przerzuty w okresie ostatnich 5 lat inne niż leczony nieczerniakowaty rak skóry;
- ⊗ leczenie antagonistami receptorów androgenowych (bicalutamid, flutamid, nilutamid), inhibitorem 5- α -reduktazy (finasteryd, dutasteryd), estrogenami lub chemioterapią w przeciągu 4 tyg. od włączenia do badania (1. dzień wizyty), lub zamiar włączenia leczenia jednym z wymienionych leków w trakcie badania;
- ⊗ szczepienia terapeutyczne, stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego (np. Provenge®) lub zamiar stosowania tego leczenia w trakcie badania;
- ⊗ stosowanie ziół mogących zmniejszyć stężenie PSA (np. *Saw Palmetto*), stosowane systemowo kortykosteroidy w dawce większej niż równoważnik 10 mg prednizonu/prednizolonu na dobę w okresie 4 tyg. od włączenia do badania, lub zamiar stosowania tego leczenia w trakcie badania;
- ⊗ progresja raka gruczołu krokowego w trakcie leczenia ketokonazolem w wywiadzie lub zamiar stosowania tego leku w badaniu;
- ⊗ radioterapia w okresie 3 tyg. (okres 2 tyg. gdy zastosowano pojedynczą frakcję radioterapii) lub leczenie radionuklidami w okresie 8 tyg. od włączenia do badania;
- ⊗ zamiar leczenia paliatywnego w celu łagodzenia bólu kości (np. radioterapia lub operacja chirurgiczna);
- ⊗ strukturalnie niestabilne zmiany kostne sugerujące możliwość wystąpienia złamań;
- ⊗ napad drgawkowy w wywiadzie (w tym: drgawki gorączkowe), utraty przytomności, przemijający napad niedokrwienny w ciągu 12 godz. od włączenia do badania lub dowolny stan mogący prowadzić do napadu drgawkowego (m.in. udar, malformacje tętniczo-żylny w mózgu, uraz głowy z utratą przytomności wymagający hospitalizacji);
- ⊗ istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, w tym:
 - ⊗ zawał serca w okresie 6 m-cy od włączenia do badania;
 - ⊗ niekontrolowana dławica piersiowa w okresie 3 m-cy od włączenia do badania;
 - ⊗ zastoinowa niewydolność serca III lub IV klasy wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*) w wywiadzie, chyba że echokardiogram przesiewowy lub skan MUGA wykonany w okresie 3 m-cy wykazał $\geq 45\%$ frakcję wyrzutową lewej komory serca;
 - ⊗ podejrzenie lub rozpoznanie wrodzonego zespołu długiego odcinka QT;
 - ⊗ istotna klinicznie arytmia komory serca (np. częstoskurcz komorowy, migotanie komór, wielokształtny częstoskurcz komorowy - *torsades de pointes*) w wywiadzie;
 - ⊗ wydłużony odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia (QTcF) podczas przesiewowego ECG $> 470\ \text{msek.}$;
 - ⊗ II lub III stopień blokady serca (Mobitz II) przy stałym braku rozrusznika serca w wywiadzie;
 - ⊗ niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe $< 86\ \text{mmHg}$ lub bradykardia z tętnem < 50 uderzeń na minutę podczas jakiegokolwiek EKG wykonanego w dniu wizyty przesiewowej lub w 1. dniu badania);
 - ⊗ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: spoczynkowe skurczowe ciśnienie krwi $> 170\ \text{mmHg}$ lub ciśnienie rozkurczowe $> 105\ \text{mmHg}$ w dniu wizyty przesiewowej lub w 1. dniu badania;
- ⊗ chorzy mający w planach, lub stosujący w okresie 30 dni przed włączeniem do badania aż do jego zakończenia następujące leki, obniżające możliwość wystąpienia napadów drgawkowych lub wydłużenie odstępu wrodzonego zespołu długiego QT):
 - ⊗ aminofilina/teofilina;
 - ⊗ atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina, olanzapina, risperidon, zyprazydon);
 - ⊗ bupropion;
 - ⊗ leki przeciwartymiczne klasy IA i III (np. amiodaron, bretylium, dyzopiramid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, sotalol);
 - ⊗ dolasetron;

AFFIRM [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]

- droperidol;
- gatifloksacyna/moksifloksacyna;
- insulina;
- lit;
- antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- petydyna;
- przeciwpsychotyczne fenotiazyny (np. chlorpromazyna, mezoridazyna, triorydazyna);
- pimozydy;
- trój- i cztero-pierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotylina, mirtazapina);
- wenlafaksyna.
- ⊛ udział w innym badaniu klinicznym, oceniającym leki blokujące syntezę androgenów (np. octan abirateronu, TAK-700, TAK-683, TAK-448) lub receptory androgenowe (np. BMS-641988), wykluczając chorych, u których wzrosło stężenie PSA w stosunku do punktu wyjściowego w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia;
- ⊛ udział w innym badaniu klinicznym, oceniającym ENZ;
- ⊛ przyjmowanie badanego leku w ciągu pierwszych 4 tyg. od włączenia do badania (dzień 1. wizyty 8.) lub planowanie jego stosowania w czasie badania;
- ⊛ zaburzenia żołądkowo-jelitowe mające wpływ na wchłanianie (np. wycięcie żołądka, aktywna choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 3 m-cy);
- ⊛ poważna operacja w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania (dzień 1. wizyty).

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (BSC)
Liczba chorych		800	399
Czas od momentu diagnozy, mediana [lata]		5,9	6,0
Wiek, mediana (zakres) [lata]		69 (41-92)	69 (49-89)
Wiek ≥75 lat, n (%)		199 (24,9)	104 (26,1)
Wynik w skali Gleasona podczas 1. diagnozy, n (%) ^{##}	≤7	360 (49,6)	175 (47,6)
	>7	366 (50,4)	193 (52,4)
Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	730 (91,3)	367 (92,0)
	2	70 (8,8)	32 (8,0)
Średnie nasilenie bólu, n (%) ^{***}	<4	574 (71,8)	284 (71,2)
	≥4	226 (28,3)	115 (28,8)
Liczba cykli chemioterapii przed badaniem, n (%)	1	579 (72,4)	296 (74,2)
	2	196 (24,5)	95 (23,8)
	≥3	25 (3,1)	8 (2,0)
Liczba cykli chemioterapii opartej na DOC (mediana)		8,5	8,0
Ekspozycja na DOC [mg/m ²]	n (%)	702 (87,8)	333 (83,5)
	Mediana (zakres)	600,0 (25,0-2520,0)	600,0 (75,0-2175,0)

AFFIRM [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]				
	≥3, n (%)	393 (49,5)	212 (53,3)	
Przyjmowanie bisfosfonianu, n (%) [#]	Kwas zoledronowy	303 (37,9)	149 (37,3)	
	Kwasy bisfosfonianowe ogółem	345 (43,1)	173 (43,4)	
Przeprowadzone przed badaniem operacje urologiczne, n (%)	Ogółem	531 (66,4)	243 (60,9)	
	Radykalna prostatektomia	277 (34,6)	122 (30,6)	
	Orchiektomia ⁴⁰	44 (5,5)	23 (5,8)	
	Przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego	115 (14,4)	49 (12,3)	
Radioterapia, n (%)	Ogółem	571 (71,4)	287 (71,9)	
	Podstawowa	300 (37,5)	167 (41,9)	
	Ratująca	68 (8,5)	26 (6,5)	
	Przerzutów/paliatywna	324 (40,5)	151 (37,8)	
Stężenie hemoglobiny [g/dl] [#]	N	799	399	
	Mediana (zakres)	12,0 (6,3-15,6)	12,0 (6,8-17,1)	
Stężenie albuminy w surowicy [g/dl] [#]	N	800	397	
	Mediana (zakres)	3,8 (2,6-5,0)	3,8 (2,4-4,8)	
Stężenie testosteronu [ng/dl] [#]	N	790	394	
	≤35, n (%)	776 (98,2)	385 (97,7)	
	50> x >35, n (%)	14 (1,8)	9 (2,3)	
Stężenie PSA [ng/ml] [#]	Mediana (zakres)	107,7 (0,2-11 794,1)	128,3 (0,0-19 000,0)	
Zasięg choroby, n (%) [#]	Zmiany kostne ogółem		735 (92,2)	364 (91,5)
	>20 zmian kostnych		302 (37,8)	151 (37,8)
	Tkanki miękkie	Węzły chłonne	442 (55,8)	219 (55,0)
		Trzewna wątroby	92 (11,6)	34 (8,5)
		Trzewna płuc	122 (15,4)	59 (14,8)
Inne tkanki miękkie		147 (18,6)	70 (17,6)	
Wzrost stężenia PSA, n (%) [#]	Tak		710 (88,8)	357 (89,5)
	Nie		90 (11,3)	42 (10,5)
Rodzaj progresji, n (%) [#]	Tylko progresja PSA		326 (41,0)	164 (41,2)
	Radiograficzna ogółem		470 (59,0)	234 (58,8)

⁴⁰ zabieg operacyjny polegający na chirurgicznym usunięciu gonad męskich (jąder) oraz powrózka nasiennego

AFFIRM [82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]				
		Dotyczy tylko kości	205 (25,6)	117 (29,3)
	Radiograficzna	Dotyczy tylko tkanek miękkich	127 (15,9)	59 (14,8)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: ENZ Chorzy otrzymywali ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia. Leczenie ENZ kontynuowano do czasu udokumentowanej i potwierdzonej progresji choroby (np. potwierdzonej radiologicznie lub w momencie wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych).</p> <p>Interwencja kontrolna: BSC Chorzy przyjmowali PLC (Labrasol®) w formie kapsułek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość). Stosowanie PLC kontynuowano do czasu progresji choroby ustalonej radiologicznie. Leczenie wspomagające: dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów. Dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS); <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ częstość występowania zgonów z uwzględnieniem przyczyny zgonu; ⊗ ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P; ⊗ progresja choroby; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych; ⊗ odpowiedź na leczenie; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich, w tym analiza w podgrupach; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ profil bezpieczeństwa. 				

*0 – w pełni aktywny, 1 – ograniczenia przy wzmożonym wysiłku, chory zdolny do wykonywania lekkich prac, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych, 2 – niezdolny do wykonywania pracy, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych;

**0-3 brak bólu do bólu o łagodnym nasileniu, 4-10 ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;

***ocena na podstawie kwestionariusza BPI-SF, pytanie nr 3 (największe nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 godzin) oceniano w skali 0-10, wzrost nasilenia bólu wprost proporcjonalny do wzrostu punktacji;

#wynik otrzymany w chwili włączenia do badania (ang. *baseline*);

##mediana dla wyniku Gleasona w obu grupach wynosi 8;

###oznaczenie wykonane w czasie wizyty przesiewowej;

^w załączniku do publikacji Scher 2012 podano, iż w grupie ENZ zgon wystąpił u 17 (2,1%) chorych, a w grupie BSC u 6 (1,5%) chorych, nie podano jednak przyczyny zgonu; dane te nie są spójne z przedstawioną w analizie skuteczności częstością zgonów: zgony ogółem (jako OS) oraz zgony z powodu progresji choroby, innych powodów i z nieznanego przyczyny

COU-AA-301 [97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe;

Opis metody randomizacji: tak, chorych poddawano randomizacji blokowej 2:1 (ABI vs BSC) za pomocą systemu IWRS (ang. *Interactive Web Response System*, interaktywny system internetowy) ze stratyfikacją wg wyniku w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*: 0 lub 1 vs 2)[#], nasilenia bólu w kwestionariuszu BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*: 0-3 vs 4-10)^{##}, liczba cykli chemioterapii (1 vs 2) oraz rodzaju dowodu progresji raka gruczołu krokowego (tylko wzrost stężenia PSA vs progresja choroby ustalona metodą radiograficzną).

Podczas randomizacji za pomocą systemu IWRS chorzy otrzymywali unikalne numery identyfikacyjne, zastosowane kodowanie użyte zostało w dokumentacji badania włączając formularze opisu przypadku – CRF (ang. *Case Report Forms*). Kodowanie przypisywało chorego do CRF oraz do odpowiedniej, zaślepionej grupy.

Chorzy musieli rozpocząć leczenie w ciągu 72 godz. (3 doby) po poddaniu randomizacji.

Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepione;

Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli chorzy oraz lekarze, lekarze nie otrzymali wyników leczenia testosteronem, danych odnośnie stężenia androgenów, CTC lub PK. Wyniki mogły zostać wysłane dopiero po zamknięciu bazy danych.

W razie przypadkowego ujawnienia zaślepienia, chory powinien w dalszym ciągu otrzymywać przypisany wcześniej lek. Wszelkie informacje o ujawnieniu zaślepienia powinny znaleźć się w formularzu CRF.

PLC w formie tabletek identycznych do ABI pod względem kształtu, koloru i wielkości

Opis utraty chorych z badania: nie podano dokładnego opisu utraty chorych z badania, podano jedynie informację o tym ilu chorych nie przyjęło zaplanowanego leczenia (10 chorych (0,8%))

W grupie ABI 6 chorych (0,3%);

W grupie BSC 4 chorych (0,3%);

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak dla analizy czasu przeżycia całkowitego, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz profilu bezpieczeństwa;

Klasyfikacja AOTM: IIA;

Sponsor: Cougar Biotechnology;

Liczba ośrodków: 147 (13 państw);

Okres obserwacji (mediana): czas leczenia ABI^{bb} - 7,4 m-ca, czas leczenia BSC^{bb} 3,6 m-ca + okres obserwacji, w sumie wstępna mediana okresu obserwacji wynosi 12,8 m-ca (IQR 10,9; 14,4) ostateczna mediana okresu obserwacji wynosi 20,2 (IQR 18,4; 22,1);

(profil bezpieczeństwa oceniono w czasie leczenia oraz przez 30 dni)

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy skłonni i zdolni do wyrażenia pisemnej zgody;
- ⊗ podpisanie: zgody o ochronie danych (Europa), zgody na wykorzystanie i ujawnianie informacji o badaniu i zdrowiu chorego (Stany Zjednoczone);
- ⊗ mężczyźni ≥ 18 lat;
- ⊗ chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego;
- ⊗ brak neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek;
- ⊗ 1 lub 2 cykle chemioterapii cytotoksycznej: co najmniej 1 z nich oparty na docetakselu (docetaksel podany >1 w schemacie chemioterapii uznano za 1 dawkę);
- ⊗ udokumentowana progresja CRPC oceniona przez badacza na jeden z następujących sposobów: wzrost stężenia PSA wg kryteriów PSAWG (ang. *Prostate Specific Antigen Working Group*, zastosowanie kryteriów grupy roboczej swoistego antygeny gruczołu krokowego):
 - chorzy na raka leczeni systemowo glikokortykosteroidami lub poddani leczeniu objawowemu muszą posiadać udokumentowany wzrost stężenia PSA (przed 1. cyklem 1. dnia);
 - chorzy z potwierdzonym wzrostem stężenia PSA leczeni glikokortykosteroidami innymi niż prednizon i prednizolon powinni zmienić terapię na zawierającą prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg 2x na dobę (przed 1. cyklem 1. dnia). Brak konieczności

COU-AA-301 [97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]

- ◉ powtórzonego potwierdzenia wzrostu stężenia PSA;
- ◉ progresja CRPC oznaczona za pomocą radiografii w tkankach miękkich i kościach z lub bez progresji PSA;
- ◉ kontynuowanie terapii kastracyjnej w celu utrzymania stężenia androgenów wraz z testosteronem w surowicy <50 ng/dl (<2,0 nM);
- ◉ wynik skali sprawności ECOG ≤2;
- ◉ stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/dl (niezależnie od transfuzji);
- ◉ liczba płytek krwi ≥100 000/μl;
- ◉ stężenie albuminy w surowicy ≥3,0 g/dl;
- ◉ stężenie kreatyniny <1,5 x ULN (ang. *upper limit of normal*, górna granica normy) lub obliczony klirens kreatyniny ≥60 ml/min;
- ◉ stężenie potasu ≥3,5 mmol/l;
- ◉ konieczność rozwiązania wszystkich klinicznie istotnych pooperacyjnych następstw przed 1. dniem 1. cyklu;
- ◉ chorzy będący w stanie połknąć całą tabletkę.

Kryteria wykluczenia:

- ◉ ciężkie lub niekontrolowane współistniejące choroby (niezłżliwe) w tym aktywne i niekontrolowane infekcje;
- ◉ zaburzona czynność wątroby:
 - ◉ stężenie bilirubiny w osoczu ≥1,5 x ULN (z wykluczeniem chorych z udokumentowaną chorobą Gilberta);
 - ◉ AST lub ALT ≥2,5 x ULN (u chorych z przerzutami do wątroby dopuszczalne jest stężenie AST lub ALT ≤5 x ULN);
- ◉ niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥95 mmHg), chorzy, u których wcześniej stwierdzano nadciśnienie, ale przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe byli włączani do badania;
- ◉ aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;
- ◉ dysfunkcja nadnerczy lub przysadki w wywiadzie;
- ◉ istotna klinicznie choroba serca (np. zawał serca lub zator tętnic) w okresie 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, dławica piersiowa o ciężkim nasileniu lub niestabilna, III lub IV stopień choroby serca wg klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*) lub frakcja wyrzutowa serca <50%, mierzona na początku badania;
- ◉ inne nowotwory złośliwe (z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry) z ≥30% prawdopodobieństwem nawrotu choroby w okresie 12 m-cy;
- ◉ przerzuty do mózgu;
- ◉ wcześniej wykryte schorzenia przewodu pokarmowego (np. zaburzenia lub rozległa operacja) mogące mieć wpływ na wchłanianie badanego leku;
- ◉ wcześniejsze leczenie ABI, innymi inhibitorami CYP17 lub badanymi lekami oddziałującymi na receptory androgenne w leczeniu przerzutów raka gruczołu krokowego;
- ◉ wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego ketokonazolem;
- ◉ operacja lub lokalny zabieg chirurgiczny na gruczole krokowym w okresie 30 dni od podania 1. dawki leku;
- ◉ radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia w okresie ostatnich 30 dni, lub pojedyncza paliatywna radioterapia w okresie 14 dni od podania badanego leku (1. cykl 1. dzień);
- ◉ wszelka ostra toksyczność spowodowana uprzednią chemioterapią i/lub radioterapią, która nie została rozwiązana (na podstawie CTCAE wersja 3,0, stopień ≤1^{bbb}), chemioterapia powodująca tysienie i neuropatia obwodowa (2. stopień) nie stanowiła kryterium wykluczenia;
- ◉ uczestnictwo w innym badaniu, w którym analizowane są badane technologie lub uczestnictwo w podobnym badaniu w okresie 30 dni od 1. cyklu 1. dnia niniejszego badania;
- ◉ stan lub sytuacja, która w opinii badacza może narazić chorego na znaczące ryzyko, zaburzyć wynik badania lub znacząco zakłócić udział chorego w badaniu;
- ◉ brak chęci do spełnienia wymagań protokołu badania;
- ◉ chorzy mający partnerki w wieku rozrodczym nie wyrażający zgody na metodę antykoncepcji zaakceptowaną przez badacza i sponsora w okresie badania i po 13 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ABI)	Grupa kontrolna (BSC)
----------	--------------------	-----------------------

COU-AA-301 [97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]			
Liczba chorych		797	398
Wiek, mediana (zakres) [lata]		69 (42-95)	69 (39-90)
≥75 lat, n (%)		220 (27,6)	111 (27,9)*
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	341 (48,9)**	161 (46,0)***
	≥8	356 (51,1)**	189 (54,0)***
Miejsce przerzutów choroby, n (%)	Kości	709 (89,0)	357 (89,9)*
	Guz (ang. node)	361 (45,3)	164 (41,3)*
	Wątroba	90 (11,3)	30 (7,6)*
Nasilenie bólu, na podstawie kwestionariusza BPI-SF	n	792	394
	mediana (zakres) ^{##}	3,0 (0; 10)	3,0 (0; 10)
Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	715 (89,7)	353 (88,7)
	2	82 (10,3)	45 (11,3)
Liczba cykli chemioterapii przed badaniem, n (%)	1	558 (70,0)	275 (69,1)
	2	239 (30,0)	123 (30,9)
PSA	Na początku badania	n	788
		Mediana (zakres) [ng/ml]	128,8 (0,4; 9253,0)
	Początkowa faza diagnozy	n	619
		Mediana (zakres) [ng/ml]	27,00 (0,1; 16065,9)
Wcześniejsze leczenie choroby nowotworowej, n (%)	Operacja	429 (53,8)	193 (48,5)
	Radioterapia	570 (71,5)	285 (71,6)
	Leczenie hormonalne	796 (99,9)	396 (99,5)
	Inne ^b	797 (100,0)	398 (100)
Zasięg choroby, n (%)	Trzewia, nie określone inaczej	1 (0,1)	0, (0,0)
	Płuca	103 (12,9)	45 (11,3)
	Tkanki gruczołu krokowego	60 (7,5)	23 (5,8)
	Inne trzewia	46 (5,8)	21 (5,3)
	Inne tkanki	40 (5,0)	20 (5,0)
Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/dl]	Mediana (zakres)	11,8 (7,3-16,1) ^{###}	11,8 (7,2-16,5) ^a

COU-AA-301 [97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]			
Stężenie LDH na początku badania ^{^^^}	Mediana (zakres)	223,0 (84-3373) ^{aa}	237,5(123-5125) ^{aaa}
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: ABI</p> <p>Chorzy otrzymywali 1 g ABI p.o. w formie tabletek podawanych raz na dobę (4 tabletki po 250 mg) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie udokumentowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego i wyniku badania klinicznego);</p> <p>Interwencja kontrolna: BSC</p> <p>Chorzy otrzymywali PLC p.o. w formie tabletek (4 razy na dobę) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego).</p> <p>Leczenie wspomagające: wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę. Ponadto, dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (stosowane przez wszystkich chorych), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonian mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję hematopoetycznych czynników wzrostu.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS); <ul style="list-style-type: none"> ⊙ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P; ⊗ progresja choroby; <ul style="list-style-type: none"> ⊙ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach; ⊙ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza w podgrupach; ⊙ czas przeżycia wolny od zdarzeń kostnych; ⊗ odpowiedź na leczenie; <ul style="list-style-type: none"> ⊙ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA; ⊙ odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (obiektywna odpowiedź na leczenie); ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). <p>Nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nasilenie bólu, punkt końcowy oceniany w okresie obserwacji przedstawionym w badaniu; brak spójnego okresu obserwacji z badaniem <i>AFFIRM</i> umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego); ⊗ profil bezpieczeństwa (działania niepożądane), brak spójnych punktów końcowych z badaniem <i>AFFIRM</i> umożliwiającymi wykonanie porównania pośredniego. 			

*wynik dla N=397;

**wynik dla N=697

***wynik dla N=350;

^^^brak informacji odnośnie jednostki stężenia;

0 – w pełni aktywny, 1 – ograniczenia przy wzmożonym wysiłku, chory zdolny do wykonywania lekkich prac, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych, 2 – niezdolny do wykonywania pracy, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych;

0-3 brak znaczącego klinicznie bólu, 4-10 znaczący klinicznie ból. Uwzględniano ból o największym nasileniu w przeciągu ostatnich 24 godz.;

wynik dla N=779;

^a wynik dla N=389;

^{aa} wynik dla N=783;

^{aaa} wynik dla N=386;

^b w tym chemioterapia;

^{bb}w publikacji *de Bono 2011* podano najprawdopodobniej zaokrąglone czasy leczenia (8 vs 4 m-ce);
^{bbb}w protokole podano ≤ 1 , jednak najprawdopodobniej powinno być >1 .

11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 87.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Armstrong 2012</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Bahl 2013</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Bahl 2014</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Basset 2013</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Bastide 2013</i> [109]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Cereda 2014</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Chi 2009</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Chung 2013</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Courtney 2012</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Drake 2013</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Elfiky 2012</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Studium przypadku i przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Ericson 2011</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>George 2011</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Gerritsen 2012</i> [118]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Golshayan 2013</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Heidegger 2013</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Hoffman-Censits 2013a</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Hoffman-censits 2013b</i> [122]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Kao 2011</i> [123]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Lassi 2010</i> [124]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Leibowitz 2013</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Mukherji 2012</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Mukherji 2014</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Nadal 2014</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Neuzillet 2013</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Omlin 2012</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Omlin 2014</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Pal 2013</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Payne 2012</i> [133]	Niewłaściwa metodyka	Badanie ankietowe oraz przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Saad 2014</i> [134]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Saggar 2013</i> [134]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, niespełniający kryterium populacji – chorzy łysiejący po terapii przeciwnowotworowej
<i>Singh 2013</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Vaishampayan 2014</i> [137]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook
<i>Zustovich 2014</i> [138]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, nie spełniający kryteriów Cook

Źródło: opracowanie własne

Tabela 88.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Bianchini 2013</i> [139]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, populacja chorych po niepowodzeniu leczenia octanem abirateronu; chorzy najpierw przyjmowali docetaksel, następnie octan abirateronu, a w kolejnej linii enzalutamid
<i>Loriot 2013b</i> [140]	Niewłaściwa interwencja	Badani byli chorzy, u których nie powiodła się terapia ENZ; w trakcie badania chorzy otrzymywali ABI i prednizon
<i>Omlin 2013</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne porównujące chorych nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii względem chorych po chemioterapii, którzy otrzymywali różne terapie (ENZ był tylko jednym z wielu analizowanych leków, brak wyników przedstawionych wyłącznie dla ENZ)
<i>Scher 2010</i> [142]	Niewłaściwa populacja	Badanie dawki enzalutamidu (w badaniu nie analizowano dawki 160 mg); ponad połowa badanych nie przyjmowała wcześniej chemioterapii
<i>Schrader 2014</i> [143]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne bez analizy profilu bezpieczeństwa
<i>Thomsen 2013</i> [144]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne bez analizy profilu bezpieczeństwa
<i>brak danych o autorze</i> [145]	Niewłaściwa metodyka	Dokument opisujący dane do badania <i>AFFIRM</i> , brak danych, które nie zostałyby przedstawione w publikacji do badania <i>AFFIRM</i>

Źródło: opracowanie własne

Tabela 89.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Klutz 2013</i> [146]	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego
<i>Sternberg 2013</i> [147]	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego
<i>Taneja 2013</i> [148]	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego
<i>Xylinas 2013</i> [149]	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego

Źródło: opracowanie własne

11.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 90.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 91.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 92.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo $<0,5$) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo $<0,2$) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 93.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

12. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	21
Tabela 2. Skala oceny RGK w klasyfikacji TNM (według UICC, 7. edycja z 2010 r.)	23
Tabela 3. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona ^a	24
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku raka gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem objawowego lub bezobjawowego raka opornego na kastrację	34
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia i finansowania terapii w raku gruczołu krokowego opornego na kastrację	50
Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji polskich dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację	58
Tabela 7. Program lekowy leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)	62
Tabela 8. Szczegóły dotyczące finansowania octanu abirateronu ze środków publicznych w Polsce	72
Tabela 9. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	93
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do analizy	97
Tabela 11. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	103
Tabela 12. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>AFFIRM</i> oraz <i>COU-AA-301</i>	105

Tabela 13. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	116
Tabela 14. Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań <i>AFFIRM</i> oraz <i>COU-AA-301</i>	121
Tabela 15. Czas przeżycia całkowitego (OS) z uwzględnieniem analizy wrażliwości na podstawie badania <i>AFFIRM</i> dane estymowane	129
Tabela 16. Czas przeżycia całkowitego (OS) – analizy w podgrupach na podstawie badania <i>AFFIRM</i> dane estymowane	131
Tabela 17. Częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby, innych powodów lub nieznanych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca	135
Tabela 18. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 miesiąca	137
Tabela 19. Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca	138
Tabela 20. Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca	139
Tabela 21. Ocena progresji choroby oceniana na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji ocenianej na podstawie stężenia PSA i rPFS na podstawie badania <i>AFFIRM</i> dane estymowane	141
Tabela 22. Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie spadku stężenia PSA, oceny tkanek miękkich oraz oceny jakości życia na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca	147
Tabela 23. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC)	151
Tabela 24. Zmniejszenie nasilenia bólu na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 13 tygodni	151

Tabela 25 Ocena czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> dane estymowane	152
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń kostnych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa BSC).....	153
Tabela 27. Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) z uwzględnieniem analizy wrażliwości na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	156
Tabela 28. Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	158
Tabela 29 Porównanie pośrednie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	162
Tabela 30 Porównanie pośrednie progresji choroby ocenianej na podstawie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA i rPFS na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	164
Tabela 31 Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie oceniana na podstawie spadku stężenia PSA i oceny tkanek miękkich na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	167
Tabela 32 Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	169
Tabela 33 Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń kostnych na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	169
Tabela 34. Podsumowanie skuteczności dla porównania enzalutamidu względem BSC na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 mc-a lub dane estymowane .	173
Tabela 35. Podsumowanie skuteczności dla porównania enzalutamidu względem octanu abirateronu na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i> w czasie około około 13,6 m-ca lub dane estymowane – porównanie pośrednie	207

-
- Tabela 36. Częstość występowania zdarzeń co najmniej możliwie związanych z leczeniem na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC.....216
- Tabela 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC218
- Tabela 38. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC219
- Tabela 39. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....221
- Tabela 40 Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC222
- Tabela 41. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC223
- Tabela 42. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3
-

m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie
 BSC.....224

Tabela 43. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania
AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0
 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3
 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie
 BSC.....226

Tabela 44. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania *AFFIRM* w
 czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0
 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca +
 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....229

Tabela 45. Częstość występowania zaburzeń naczyńowych na podstawie badania
AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0
 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3
 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie
 BSC.....230

Tabela 46. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i
 śródpiersia na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-
 ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC
 oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0
 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC231

Tabela 47. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania
AFFIRM w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0
 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3
 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie
 BSC.....232

Tabela 48. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie
 badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i
 do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC233

Tabela 49. Częstość występowania zaburzeń skóry tkanki podskórnej na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	234
Tabela 50. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	235
Tabela 51. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	237
Tabela 52. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	238
Tabela 53. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	240
Tabela 54. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	241
Tabela 55 Ocena parametrów życiowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	243

Tabela 56. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	247
Tabela 57. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	250
Tabela 58. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	255
Tabela 59. Podsumowanie bezpieczeństwa dla porównania enzalutamidu względem octanu abirateronu na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i> w czasie około 8,9 m-cy – porównanie pośrednie.....	263
Tabela 60. Częstość występowania zdarzeń co najmniej możliwie związanych z leczeniem na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC.....	287
Tabela 61. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	288
Tabela 62. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	290
Tabela 63. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	291
Tabela 64 Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-	

ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	292
Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	
	293
Tabela 66. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	
	295
Tabela 67. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	
	296
Tabela 68. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	
	299
Tabela 69. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	
	300
Tabela 70. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	
	301

Tabela 71. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	302
Tabela 72. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC	303
Tabela 73. Częstość występowania zaburzeń skóry tkanki podskórnej na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	304
Tabela 74. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	305
Tabela 75. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	307
Tabela 76. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	308
Tabela 77. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	310

Tabela 78. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	312
Tabela 79 Ocena parametrów życiowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC.....	314
Tabela 80. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania enzalutamidu względem BSC na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie BSC	317
Tabela 81 Nieopublikowane badanie kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej.....	354
Tabela 82. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	378
Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	380
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....	381
Tabela 85. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	382
Tabela 86. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	384
Tabela 87. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	403
Tabela 88. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	405
Tabela 89. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	405
Tabela 90. Kryteria Cook.....	406
Tabela 91. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	406

Tabela 92. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....407

Tabela 93. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹408

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap.....	78
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap.....	85
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap.....	90

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Alberta Health Service, *Prostate Cancer*, Effective Date: September 2013, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-004 version 4; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf> (data dostępu 14.04.2014 r.)
3. All Wales Medicines Strategy Group. *Final Appraisal Recommendation – 0612: Abiraterone (Zytiga®)*. February 2012
4. American Urological Association, *Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline: 2013*
5. Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego W. Krzakowski M (red.), Jędrzejczak W (red.), Kowalczyk JR (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom I*. Via Medica 2013:Gdańsk
6. Cancer Care Ontario, *Prostate Cancer Treatment Pathway*, November 2012
7. Carducci M. A., Nelson J. B., Vogelzang N. J. i in., *Determination of clinically meaningful change (CMC) for functional assessment of cancer therapy-prostate (FACT-P)*, Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 8077
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana®
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitozantrone®
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga®
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
13. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
14. Dane epidemiologiczne Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/> (data dostępu 14.04.2014 r.)

-
15. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. *Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów 2009, Warszawa. http://www.onkologia.org.pl/doc/Prognozy_2025.pdf
 16. EMA, enzalutamide Xtandi[®] EMA/272506/2013; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu 14.04.2014 r.)
 17. Food and Drug administration, *FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in Prostate Cancer*, <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm120859.pdf> (data dostępu: 14.04.2014 r.)
 18. G-BA; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
 19. Główny Urząd Statystyczny; <http://www.stat.gov.pl/gus> (data dostępu 14.04.2014 r.)
 20. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
 21. HAS 2012. *Jevtana[®] 60 mg, concentrate and solvent for solution for infusion*. Październik 2012, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/jevtana_ct_12292.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
 22. HAS 2013. *Xtandi[®] 40 mg, capsule molle*. Listopad 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13108_XTANDI_PIC_INS_Avis2_CT13108.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
 23. HAS 2013. *Zytiga[®] 250 mg*. Czerwiec 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga_ct12826.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
 24. Health Canada, *Xtandi[®] (Enzalutamide) Capsules Receives Health Canada Approval for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Patients Previously Treated With Docetaxel*, June 3, 2013; <http://investors.medivation.com/releasedetail.cfm?releaseid=768554> (data dostępu 14.04.2014 r.)
 25. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. i in., *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2013
-

-
26. Higgins J.P.T., Green S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 14.04.2014 r.)
 27. Horwich A., Parker C., Bangma C. i in., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2013
 28. Hussain M, Goldman B, Tangen C i in., *Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916*, *J Clin Oncol.* 2009 May 20;27(15):2450-6
 29. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
 30. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694, 2005
 31. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis*, *UROLOGY* 64: 976–981, 2004
 32. Kozłowski R, *Cytostatyki oraz inne metody stosowane w terapii hormonoopornego raka stercza*, <http://www.przeklad-urologiczny.pl/artukul.php?1661> (data dostępu: 14.04.2014 r.)
 33. Meder J., *Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-terapeutycznego W Onkologii*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego 2011
 34. National Center for Pharmacoeconomics. *Economic evaluation of Abiraterone Acetate (Zytiga[®]) for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have received prior docetaxel-based chemotherapy*. May 2012
 35. National Center for pharmacoeconomics. *Economic Evaluation of cabazitaxel (Jevtana[®]) for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with docetaxel-containing treatment regimen*. March 2012
 36. National Comprehensive Cancer Network 2014, *Clinical Practice Guidelines in Oncology*, Version 1/2014
-

-
37. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*. January 2012
 38. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, May 2012
 39. NICE, dane o przygotowywanej rekomendacji, http://guidance.nice.org.uk/TAG/354_ (data dostępu 14.04.2014 r.)
 40. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB i in., *Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483155> (data dostępu: 14.04.2014 r.)
 41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
 42. Ocana A., Tannock I. F., *When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, JNCI, Vol. 103, Issue 1 January 5, 2011
 43. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), Expert review committee (Perc) final recommendation; Xtandi;
<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf>
(data dostępu: 14.04.2014 r.)
 44. pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), Expert review committee (Perc) final recommendation; Zytiga;
<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf> (data dostępu: 04.04.2014 r.)
 45. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: Abiraterone, tablet, 250 mg (as acetate), Zytiga, November; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/abiraterone.pdf> (data dostępu: 14.04.2014 r.)
 46. Pickard A. S., Saurabh R., Ganguli A. i in., *Comparison of FACT- and EQ-5D–Based Utility Scores in Cancer*, VALUE IN HEALTH 15 (2012) 305 – 311
 47. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2004, *Zasady Postępowania U Chorych Na Raka Gruczołu Krokowego*, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 14.04.2014 r.)
-

-
48. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.04.2014 r.)
 49. Program realizowany pod patronatem Polskiego Towarzystwa Urologicznego, *Podstawowe informacje o chorobach i raku gruczołu krokowego*, <http://www.ipсен.pl/uploads/pdf/default/15.pdf> (data dostępu: 14.04.2014 r.)
 50. RECIST, Perceptive Informatics, Version *Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu 14.04.2014 r.)
 51. *Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel*
 52. *Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.*
 53. *Rekomendacja nr 51/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 maja 2013 r. „Objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego „leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”*
 54. *Rekomendacja nr 47/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 kwietnia 2013 r. „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”*
 55. *Rekomendacja nr 48/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii*
-

nie jest jeszcze wskazane klinicznie”, z wykazu świadczeń gwarantowanych rozumianych, jako wchodzących w skład programu chemioterapii

56. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (data dostępu 05.01.2014r.)
57. Saad F., Hotte S.J., Canadian Urologic Oncology Group (CUOG) and the Canadian Urological Association (CUA), *Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer*, 2013
58. Scher HI, Warren M, Heller G, *The Association between Measures of Progression and Survival in Castrate-Metastatic Prostate Cancer*, Clin Cancer Res, 2007;13:1488-1492
59. Scottish Medicines Consortium, enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi®). SMC No. (911/13); http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide_Xtandi_FINAL_October_2013_Amended_08.11.13.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
60. Skala Gleasona – stopniowanie histologiczne raka prostaty, strona internetowa eUrologia.pl, <http://eurologia.pl/g/150,skala-gleasona> (data dostępu 14.04.2014 r.)
61. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/044/SRP/U_12_190_130429_stanowisko_67_abirateron_docetaksel.pdf (data dostępu 14.14.2014 r.)
62. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku octanu abirateronu w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61); http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/113/SRP/U_13_196_130513_stanowisko_71_Zytiga.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)

63. *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „denosumab we wskazaniu: zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości”;*
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/Stanowisko_RP_AOTM_36_kabazytaksel.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
64. The Scottish Medicines Consortium. *Abiraterone acetate 250mg tablets (Zytiga®)*, SMC 2013;
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone_Zytiga_FINAL_February_2012_AB_Revised_02.03.12_for_website.pdf (data dostępu 14.04.2014 r.)
65. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
66. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
67. Wysocka J., Komorowski A. L., Jaszczyński J., *Rak gruczołu krokowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.)*, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/01
68. Zarządzenie Nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r., zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia;
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5617> (data dostępu 30 kwietnia 2014 r.)

Badania włączone na podstawie pełnych tekstów:

I etap:

69. Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C. N., *Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer*, European Urology, 2012, 61 (5) (pp 950-960)
70. Beltran H., Beer T. M., Carducci M. A. i in., *New therapies for castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety*, European Urology, 2011, 60 (2) (pp 279-290)

-
71. Bennett L. L., Ingason A., *Enzalutamide (xtandi) for patients with metastatic, resistant prostate cancer*, Ann Pharmacother, 2014, Apr; 48(4): 530-7
 72. Deshmukh R. R., Schmitt S. M., Hwang C., Dou Q. P., *Chemotherapeutic inhibitors in the treatment of prostate cancer*, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15 (1) (pp 11-22), 2014
 73. Iacovelli R., Altavilla A., Procopio G. i in., *Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013, Dec; 16(4): 323-7
 74. Loblaw D. A., Walker-Dilks C., Winquist E., Hotte S. J., *Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review*, Clinical Oncology, 2013, 25 (7) (pp 406-430)
 75. Ouzaid I., Ravery V., Pouessel D., Culine S., *Novel agents for the therapy of castration-resistant prostate cancer: Overview of pivotal studies and new strategies to come*, Progres en Urologie, 2013, 23 (1) (pp 1-7)
 76. Sanford M., *Enzalutamide: A review of its use in metastatic, castration-resistant prostate cancer*, Drugs, 2013, 73 (15) (pp 1723-1732)
 77. Seal B. S., Asche C. V., Puto K., Allen P. D., *Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review*, Value in Health, 2013, 16 (5) (pp 872-890)
 78. Sridhar S.S., Freedland J.S., Gleave E.M., i in., *Castration-Resistant Prostate Cancer: from new pathophysiology to new treatment*, European Association of Urology, 2014, 65: 289-299
 79. Vishnu P., Tan W. W., *Update on options for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*, Onco Targets Ther, 2010, Jun 24; 3:39-51
 80. Samson D. J., *Special Report: Treatments for Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer*, Assessment Program, 2013, Volume 27, No. 7 April
 81. Tan P.S., Haaland B., Montero A.J., i in., *Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel-an indirect comparison*, Clinical Medicine Insights: Oncology, 2014; 8: 29-36

II etap:

82. De Bono J., Fizazi K., Shore N. i in., *Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial*, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013
-

-
- Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001.
 Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S683), 2013. Date of Publication:
 September 2013
83. De Bono J.S., Fleming M.T., Fizazi K. i in., *Baseline characteristics and efficacy outcomes of patients with long-term exposure to enzalutamide during the Phase III AFFIRM trial*, European Urology, Supplements. Conference: 5 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, EMUC 2013 Marseille France. Conference Start: 20131115 Conference End: 20131118. Conference Publication: (var.pagings). 12 (6) (pp 172-173), 2013. Date of Publication: November 2013
84. EMA, Xtandi enzalutamide, CHMP assessment report, 25 April 2013
 EMA/CHMP/383457/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP);
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf (data dostępu: 23.12.2013 r.)
85. FDA, Addendum to Clinical Review of NDA 203415 for XTANDI (enzalutamide), 2012;
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000MedR.pdf
 (data dostępu: 23.12.2013 r.)
86. Fizazi K., Scher K. I., Saad F. i in., *Impact of enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, on time to first skeletal related event (SRE) and pain in the phase 3 AFFIRM study*, Annals of Oncology, vol 23, suppl 9, 2012
87. Gardner T. A., Elzey B. D., Hahn N. M., *Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study*, Clinical Advances in Hematology and Oncology, 2012, 10 (4) (pp 8-9)
88. Lortol Y., Fizazi K., De Bono J. S. i in., *Outcomes in patients with liver or lung metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20130531 Conference End: 20130604. Conference Publication: (var.pagings). 31 (15 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 May 2013
89. Merseburger A. S., Scher H. I., De Wit R. i in., *Enzalutamide (ENZA) has similar effect in European (EU) and North American (NA) men despite regional differences in diagnosis and treatment: AFFIRM trial subanalysis*. Urologe – Ausgabe A. Conference: 65. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie Dresden Germany. Conference
-

-
- Start: 20130925 Conference End: 20130928. Conference Publication: (var.pagings). 52 (1 SUPPL. 1) (pp 76), 2013. Date of Publication: September 2013
90. Miller K., Scher H. I., Fizazi K. i in., *Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
91. Saad F., De Bono J. S., Shore N. D. i in., *Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen (PSA): Results from the phase 3 AFFIRM trial*, Journal of Urology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Urological Association, AUA San Diego, CA United States. Conference Start: 20130504 Conference End: 20130508. Conference Publication: (var.pagings). 189 (4 SUPPL. 1) (pp e324), 2013. Date of Publication: April 2013
92. Scher H., Fizazi K., Sternberg C. N. i in., *Sensitivity analyses for radiographic progression-free survival (rPFS): Results from the phase 3 AFFIRM trial comparing enzalutamide to placebo*, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S684), 2013. Date of Publication: September 2013
93. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
94. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*, New England Journal of Medicine, 2012, 367 (13) (pp 1187-1197)
95. Sternberg C. N., de Bono J. S., Chi K. N., *Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial*, Ann Oncol, 2014 Feb; 25(2): 429-34
96. Sternberg C. N., De Bono J. S., Chi K. N. i in., *Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen*
-

receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013

III etap:

97. De Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. i in. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*, New England Journal of Medicine. 364 (21) (pp 1995-2005), 2011
98. EMA Zytiga abiraterone, CHMP assessment report, 15 November 2012 EMA/CHMP/755312/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
99. Fizazi K., Scher H. I., Molina A. i in., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*, The Lancet Oncology. 13 (10) (pp 983-992), 2012
100. Goodman O. B. Jr, Flaig T. W., Molina A. i in., *Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 Oct 1. doi: 10.1038/pcan.2013.41
101. Harland S., Staffurth J., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy*, European Journal of Cancer. 49 (17) (pp 3648-3657), 2013
102. Logothetis C. J., Basch E., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial*, The Lancet Oncology. 13 (12) (pp 1210-1217), 2012
103. Montgomery R. B., Kheoh T. S., Molina A. i in., *Effect of corticosteroid (CS) use at baseline (CUB) on overall survival (OS) in patients (pts) receiving abiraterone acetate (AA): Results from a randomized study (COU-AA-301) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel (D)*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20130531 Conference End: 20130604. Conference Publication: (var.pagings). 31 (15 SUPPL. 1), 2013

104. Mulders P. F., Molina A., Marberger M. i.in., *Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy*, Eur Urol. 2013 Sep 20. pii: S0302-2838(13)00992-5. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów:

I etap:

105. Armstrong A. J., Eisenberger M. A., Halabi S. i in., *Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Eur Urol, 2012, Mar; 61(3): 549-59
106. Bahl A., *Metastatic castration-resistant prostate cancer. Part 1: the challenges of the disease and its treatment*, Eur J Oncol Nurs, 2013, Sep; 17 Suppl 1: S1-6
107. Bahl A., Masson S., Birtle A. i in., *Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: A comparison of key trials with recently approved agents*, Cancer Treatment Reviews, 2014, 40 (1) (pp 170-177)
108. Basset V., Flamand V., Crouzet S., Ploussard G., *Choix des nouveaux traitements médicaux dans le cancer de la prostate résistant à la castration: marqueurs prédictifs et évaluation de l'efficacité*, Progrès en urologie, 2013, suppl. 1, S44-S48
109. Bastide C., Bruyère F., Karsenty G. i in., *Le traitement hormonal du cancer de la prostate*, Progrès en urologie, 2013, 23, 1246—1257
110. Cereda V., Formica V., Massimiani G. i in., *Targeting metastatic castration-resistant prostate cancer: mechanisms of progression and novel early therapeutic approaches*, Expert Opin Investig Drugs, 2014, Apr; 23(4): 469-87
111. Chi K. N., Bjartell A., Dearnaley D. i in., *Castration-resistant Prostate Cancer: From New Pathophysiology to New Treatment Targets*, European Urology, 2009, 56 (4) (pp 594-605)
112. Chung P. H., Gayed B. A., Thoreson G. R., Raj G. V., *Emerging drugs for prostate cancer*, Expert Opinion on Emerging Drugs, 2013, 18 (4): pp 533-550
113. Courtney K. D., Taplin M. E., *The evolving paradigm of second-line hormonal therapy options for castration-resistant prostate cancer*, Curr Opin Oncol, 2012, May; 24 (3): 272-7
114. Drake C. G., Sharma P., Gerritsen W., *Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy*, Oncogene, 2013: 1 – 12

-
115. Elfiky A., *Treatment of castration-resistant prostate cancer*, Journal of Clinical Outcomes Management, 2012, 19 (1) (pp 38-47)
116. Ericson K. R., Simons JW, Soule HR, *The 17th Annual Prostate Cancer Foundation scientific retreat: Meeting report*, Prostate, 2011, 71 (15) (pp 1616-1620)
117. George D., Moul J. W., *Emerging treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer*, Prostate, 2012, 72 (3) (pp 338-349)
118. Gerritsen W. R., Sharma P., *Current and emerging treatment options for castration-resistant prostate cancer: A focus on immunotherapy*, Journal of Clinical Immunology, 2012, 32 (1) (pp 25-35)
119. Golshayan A. R., Antonarakis E. S., *Enzalutamide: An evidence-based review of its use in the treatment of prostate cancer*, Core Evidence, 2013, 8(pp 27-35)
120. Heidegger I., Massoner P., Eder I. E. i in., *Novel therapeutic approaches for the treatment of castration-resistant prostate cancer*, Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2013, 138 (pp 248-256)
121. Hoffman-Censits J., Fu M., *Chemotherapy and targeted therapies: are we making progress in castrate-resistant prostate cancer?*, Semin Oncol, 2013, Jun; 40(3): 361-74
122. Hoffman-Censits J., Kelly W. K., *Enzalutamide: A novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer*, Clinical Cancer Research, 2013, 19 (6) (pp 1335-1339)
123. Kao S. C.-H., Hovey E., Marx G., *Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: A literature review*, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2011, 7 (3) (pp 212-223)
124. Lassi K., Dawson N. A., *Update on castrate-resistant prostate cancer: 2010*, Current Opinion in Oncology, 2010, 22 (3) (pp 263-267)
125. Leibowitz-Amit R., Joshua A. M., *The changing landscape in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Curr Opin Support Palliat Care, 2013, Sep; 7(3): 243-8
126. Mukherji D., Omlin A., Pezaro C., *Metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics*, Cancer Metastasis Rev, 2014 Jan 23
127. Mukherji D., Pezaro C. J., De-Bono J. S., *MDV3100 for the treatment of prostate cancer*, Expert Opin Investig Drugs, 2012, Feb; 21(2): 227-33
128. Nadal R., Taplin M. E., Bellmunt J., *Enzalutamide for the treatment of prostate cancer: Results and implications of the AFFIRM trial*, Future Oncology, 2014, 10 (3): pp 351-362
-

-
129. Neuzillet Y., Flamand V., Lebdaï S. i in., *Cancer de la prostate et nouveaux traitements hormonaux : mécanismes d'action et principaux résultats cliniques*, Progrès en urologie, 2013, suppl. 1, S34-S43
130. Omlin A., De Bono J. S., *Therapeutic options for advanced prostate cancer: 2011 update*, Current Urology Reports, 2012, 13 (2) (pp 170-178)
131. Omlin A., Pezaro C., Gillesen Sommer S., *Sequential use of novel therapeutics in advanced prostate cancer following docetaxel chemotherapy*, Ther Adv Urol, 2014, Feb; 6 (1): 3-14
132. Pal S. K., Stein C. A., Sartor O., *Enzalutamide for the treatment of prostate cancer*, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2013, 14 (5) (pp 679-685)
133. Payne H., Bahl A., Mason M. i in., *Optimizing the care of patients with advanced prostate cancer in the UK: Current challenges and future opportunities*, BJU International, 2012, 110 (5) (pp 658-667)
134. Saad F., Miller K., *Treatment options in castration-resistant prostate cancer: Current therapies and emerging docetaxel-based regimens*, Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, 2014, 32 (2): pp 70-79
135. Saggari V., Wu S., Dickler M. N., Lacouture M. E., *Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer*, Oncologist, 2013, 18 (10) (pp 1126-1134)
136. Singh H., Arora E., Pugazhenthian T., Medhi B., *Enzalutamide as promising therapy in castrate resistant prostate cancer*, JK Science, 2014, 15 (2) (pp 105-107)
137. Vaishampayan U., *Therapeutic options and multifaceted treatment paradigms in metastatic castrate-resistant prostate cancer*, Curr Opin Oncol, 2014, Mar 12
138. Zustovich F., Fabiani F., *Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases*, Crit Rev Oncol Hematol, 2014, Jan 17

II etap:

139. Bianchini D., Lorente D., Rodriguez-Vida A. i in., *Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone*, Eur J Cancer, 2013, Sep 25. pii: S0959-8049(13)00788-0
140. Lortol Y., Bianchini D., Ileana E., *Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100)*, Ann Oncol, 2013, Jul; 24(7): 1807-12
-

141. Omlin A., Pezaro C., Mukherji D. i in., *Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms*, European Urology, 2013, 64 (2) (pp 300-306)
142. Scher H. I., Anand A., Rathkopf D. i in., *Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1-2 study*, The Lancet, 2010, 375 (9724) (pp 1437-1446)
143. Schrader A. J., Boegemann M., Ohlmann C. H. i in., *Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone*, Eur Urol, 2014, Jan; 65(1): 30-6
144. Thomsen F. B., Røder M. A., Rathenborg P. i in., *Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate*, Scand J Urol, 2013, Nov 21
145. *Triple-acting drug boosts prostate cancer survival*, Cancer Discov, 2011, Dec; 1(7): OF1

III etap:

146. Kluetz P. G., Ning Y. M., Maher V. E. i in., *Abiraterone Acetate in Combination with Prednisone for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary*, Clin Cancer Res. 2013 Dec 3
147. Sternberg C. N., Molina A., North S. i in., *Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy*, Annals of Oncology. 24 (4) (pp 1017-1025), 2013. Article Number: mds585. Date of Publication: April 2013
148. Taneja S. S., *Re: Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial: Editorial comment*, Journal of Urology. 189 (5) (pp 1715), 2013
149. Xylinas E., Kluth L., Shariat S. F., *Re: Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial*, European Urology. 63 (6) (pp 1132-1133), 2013