



IGNORANTIA NOCET

Xtandi® (enzalutamid)  
w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu  
krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn,  
u których nie występują objawy lub występują łagodne  
objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją  
androgenów oraz u których chemioterapia nie jest  
jeszcze klinicznie wskazana

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](mailto:biuro@mahta.pl)

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

Warszawa, 22 lipca 2015

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| Autorzy    | Wykonywane zadania  |
|------------|---|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>   |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Kontrola wyników;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków.</li> </ul>  |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Przedstawienie wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń, dyskusji i wniosków końcowych.</li> </ul> |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników.</li> </ul>   |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Opis wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników.</li> </ul>   |

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>  | <b>8</b>  |
| <b>Streszczenie .....</b>  | <b>11</b> |
| <b>1. Cel analizy.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>  | <b>16</b> |
| <b>3. Problem zdrowotny – rak gruczołu krokowego.....</b>  | <b>19</b> |
| 3.1. Populacja docelowa .....  | 19        |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja .....  | 19        |
| 3.3. Epidemiologia .....   | 23        |
| 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka.....  | 24        |
| 3.5. Patomechanizm .....   | 24        |
| 3.6. Objawy.....   | 25        |
| 3.7. Rozpoznanie .....   | 26        |
| 3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze .....   | 27        |
| 3.9. Leczenie .....  | 28        |
| 3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego .....                             | 28        |
| 3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania i finansowania leków w leczeniu raka gruczołu krokowego ..... | 41        |
| 3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego ..                                    | 43        |
| 3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii raka gruczołu krokowego.....        | 48        |

---

---

|   |           |
|---|-----------|
| 3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....   | 49        |
| <b>4. Interwencja – enzalutamid .....</b>   | <b>50</b> |
| 4.1. Działanie leku.....  | 50        |
| 4.2. Zarejestrowane wskazanie .....   | 51        |
| 4.3. Dawkowanie i sposób podawania .....  | 51        |
| <b>5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów .....</b>                                     | <b>53</b> |
| <b>6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>   | <b>55</b> |
| 6.1. Najlepsze leczenie wspomagające.....   | 57        |
| <b>7. Analiza systemu refundacji .....</b>  | <b>62</b> |
| 7.1. Sposób finansowania enzalutamidu .....   | 62        |
| 7.2. Sposób finansowania leków stosowanych w ramach najlepszego leczenia wspomagającego ..... | 62        |
| <b>8. Przegląd systematyczny .....</b>  | <b>65</b> |
| 8.1. Selekcja odnalezionych badań.....  | 65        |
| 8.2. I etap przeglądu – opracowania wtórne.....   | 66        |
| 8.2.1. Strategia wyszukiwania .....   | 66        |
| 8.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....  | 67        |
| 8.2.3. Badania włączone .....   | 68        |
| 8.3. II etap przeglądu – badania pierwotne.....   | 70        |
| 8.3.1. Strategia wyszukiwania .....   | 70        |
| 8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....  | 71        |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| 8.3.3. Badania włączone .....                                   | 74  |
| 8.4. Ocena jakości badań.....                                   | 77  |
| 8.5. Analiza statystyczna.....                                  | 77  |
| 8.6. Włączone badania pierwotne .....                           | 78  |
| 8.6.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego .....     | 78  |
| 8.6.2. Punkty końcowe .....                                     | 81  |
| 8.6.3. Ocena homogeniczności .....                              | 87  |
| 8.7. Ocena skuteczności enzalutamidu w porównaniu z BSC .....   | 87  |
| 8.7.1. Zgon.....  | 90  |
| 8.7.2. Czas przeżycia całkowitego .....                         | 91  |
| 8.7.3. Jakość życia.....  | 95  |
| 8.7.4. Progresa choroby .....                                   | 97  |
| 8.7.5. Leczenie przeciwnowotworowe .....                        | 103 |
| 8.7.6. Odpowiedź na leczenie .....                              | 107 |
| 8.7.7. Powikłania kostne .....                                  | 110 |
| 8.8. Podsumowanie oceny skuteczności.....                       | 111 |
| 8.9. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu w porównaniu z BSC ..... | 122 |
| 8.9.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu .....          | 123 |
| 8.9.2. Ciężkie działania niepożądane .....                      | 123 |
| 8.9.3. Działania niepożądane .....                              | 124 |
| 8.9.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....                       | 129 |

---

---

|  |            |
|--|------------|
| 8.9.5. Zdarzenia niepożądane .....   | 134        |
| 8.9.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania .....  | 155        |
| 8.10. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....  | 164        |
| 8.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....   | 176        |
| 8.11.1. PSUR dla produktu Xtandi® .....  | 176        |
| 8.11.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....  | 181        |
| 8.11.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA .....  | 184        |
| 8.11.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....   | 185        |
| <b>9. Ograniczenia .....</b>   | <b>185</b> |
| <b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>  | <b>187</b> |
| <b>11. Dyskusja .....</b>  | <b>190</b> |
| <b>12. Załączniki .....</b>  | <b>193</b> |
| 12.1. Objasnienia siły rekomendacji oraz jakości dowodów zagranicznych wytycznych .....  | 193        |
| 12.2. Wyniki badania ankietowego .....   | 196        |
| 12.2.1. Ankieta nr 1 .....   | 196        |
| 12.2.2. Ankieta nr 2 .....   | 203        |
| 12.2.3. Ankieta nr 3 .....   | 208        |
| 12.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....   | 213        |
| 12.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań ..... | 214        |

---

---

|   |            |
|---|------------|
| 12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....                                  | 216        |
| 12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....                                | 217        |
| 12.7. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy .....                 | 218        |
| 12.8. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności na podstawie publikacji <i>EMA 2014</i> . | 223        |
| 12.8.1. Zgon.....   | 223        |
| 12.8.2. Czas przeżycia całkowitego .....  | 224        |
| 12.8.3. Jakość życia.....   | 225        |
| 12.8.4. Progresja choroby .....   | 225        |
| 12.8.5. Leczenie przeciwnowotworowe .....   | 227        |
| 12.8.6. Odpowiedź na leczenie .....   | 228        |
| 12.8.7. Powikłania kostne .....   | 228        |
| 12.8.8. Nasilenie bólu .....  | 229        |
| 12.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....                            | 230        |
| 12.10. Skale oceny jakości badań .....  | 231        |
| <b>13. Spis tabel .....</b>   | <b>234</b> |
| <b>14. Spis rysunków .....</b>  | <b>238</b> |
| <b>15. Bibliografia.....</b>  | <b>239</b> |

---

## Indeks skrótów

W poniższej tabeli zamieszczono skróty stosowane w analizie wraz z ich rozwinięciem, oprócz skrótów powszechnie znanych i stosowanych (np. jednostki miary).

| Skrót   | Rozwinięcie  |
|---------|--|
| ab      | ang. <i>abstract</i> – streszczenie  |
| ADT     | ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – deprivacja androgenowa  |
| AHS     | ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta   |
| AOTMiT  | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce  |
| ASCO    | ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| ATC     | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna   |
| AUA     | ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne  |
| BPI-SF  | ang. <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> – kwestionariusz oceny nasilenia bólu  |
| BSC     | ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające   |
| 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 z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library   |
| ChPL    | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| CI      | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności  |
| CMKP    | Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego   |
| CRD     | ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia   |
| CRPC    | ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację  |
| CUA     | ang. <i>Canadian Urological Association</i> – Kanadyjskie Stowarzyszenie Urologiczne   |
| CUOG    | ang. <i>Canadian Urologic Oncology Group</i> – kanadyjska grupa ds. urologii i onkologii   |
| CYP     | cytochrom P450   |
| DEN     | denosumab  |
| DNA     | ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy  |
| DRE     | ang. <i>digital rectal examination</i> – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego  |
| EAU     | ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne   |
| ECOG    | ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych |
| EECP    | ang. <i>European Expert Consensus Panel</i> – europejski panel ekspertów   |
| EMA     | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków   |
| ENZ     | enzalutamid  |



| Skrót  | Rozwinięcie  |
|--------|--|
| 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> – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej raka prostaty  |
| FDA    | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  |
| GRADE  | ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń   |
| HAS    | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych  |
| 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.   | łac. <i>intravenous</i> – dożylnie   |
| IS     | istotny statystycznie  |
| ITT    | ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem   |
| kw     | ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe  |
| LHRH   | ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący  |
| LPN    | leczenie przeciwnowotworowe  |
| MedDRA | ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)   |
| MeSH   | ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce  |
| MZ     | Ministerstwo Zdrowia   |
| n      | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie   |
| N      | liczba chorych w grupie  |
| NCCC   | ang. <i>National Collaborating Centre for Cancer</i> – organizacja wydająca wytyczne dotyczące leczenia raka w Anglii, Walii i Irlandii Północnej  |
| NCCN   | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów  |
| 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                             |
| 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> – doustnie  |

| Skrót          | Rozwinięcie   |
|----------------|---|
| PBAC           | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych  |
| PCODR          | ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii                              |
| PCWG           | ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego                             |
| <i>Peto</i> OR | ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>   |
| PICOS          | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka                  |
| 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  |
| PSUR           | ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie   |
| pt             | ang. <i>publication type</i> – typ publikacji   |
| 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 przeciwnowotworowe   |
| RGK            | rak gruczołu krokowego  |
| rPFS           | ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego                  |
| SEOM           | ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej   |
| SMC            | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków  |
| SRE            | ang. <i>skeletal-related events</i> – powikłania kostne   |
| 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   |
| UICC           | fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem  |
| URPLWMIpB      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych   |
| ZOL            | kwas zoledronowy  |

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Xtandi® (enzalutamid) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną technologią opcjonalną.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz opinii ekspertów klinicznych. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla enzalutamidu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie analizy zagranicznych wytycznych i rekomendacji oraz [REDACTED], że jedynym komparatorem dla enzalutamidu jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*).

Nie odnaleziono opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych, metaanaliz) spełniających kryteria włączenia do analizy, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu

---

kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych. Do analizy klinicznej włączono jedno randomizowane badanie kliniczne<sup>1</sup> – *PREVAIL* (publikacja *Beer 2014*), porównujące enzalutamid z BSC (w badaniu utożsamiane z placebo). W badaniu chorzy w obu grupach mogli stosować BSC, dlatego porównanie przedstawione w ramach analizy w rzeczywistości dotyczy ENZ+BSC vs BSC. Dla ułatwienia, w analizie wyników grupy te opisywano odpowiednio jako grupa ENZ oraz grupa BSC. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowe wyniki dla tego badania przedstawione w 6 abstraktach konferencyjnych (*Armstrong 2014*, *Beer 2014a*, *Evans 2014*, *Higano 2014*, *Saad 2014* oraz *Tombal 2014*) oraz w publikacji *EMA 2014*. Włączono także cztery publikacje do dodatkowej oceny bezpieczeństwa (*ChPL<sup>2</sup> Xtandi*, dokument FDA z 2014 roku oraz dwa dokumenty PSUR<sup>3</sup> z 2014).

### Skuteczność kliniczna

Zgon występował w grupie ENZ znamienne statystycznie rzadziej niż w grupie BSC. W porównaniu z BSC, enzalutamid wykazał istotną statystycznie przewagę w zakresie wpływu na wydłużenie czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (w tym chemioterapii cytotoksycznej). Również w przypadku analizy czasu do pogorszenia jakości życia (wynik ogółem) i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno ocenianej na podstawie stężenia PSA<sup>4</sup>, jak i na podstawie badania radiograficznego) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ. W odniesieniu do wpływu enzalutamidu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, znamienne przewagę enzalutamidu nad BSC odnotowano dla wyniku ogółem oraz w większości analizowanych podgrup. W grupie ENZ znamienne statystycznie rzadziej niż w grupie BSC stosowano leczenie przeciwnowotworowe (w tym m.in. chemioterapię cytotoksyczną). Brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnotowano jedynie w przypadku stosowania sipuleucelu-T. Znamienne statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC występowała odpowiedź na leczenie (zarówno ta oceniana na podstawie stężenia PSA, jak i odpowiedź oceniana na podstawie zajęcia tkanek miękkich). Jedynie wśród chorych z przerzutami do wątroby nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą ENZ a BSC dla całkowitej odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie zajęcia tkanek miękkich. Ponadto redukcja ryzyka

---

<sup>1</sup> RCT, ang. *randomized controlled trial*

<sup>2</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

<sup>3</sup> ang. *Periodic Safety Update Report* – okresowy raport o bezpieczeństwie

<sup>4</sup> ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego

wystąpienia powikłań kostnych była istotnie statystycznie większa w grupie ENZ niż w grupie BSC, co przekłada się na fakt, że w grupie ENZ istotnie statystycznie rzadziej odnotowano wystąpienie pierwszego SRE<sup>5</sup>. Z uwagi na znaczne różnice w okresach obserwacji w grupie badanej i kontrolnej odstąpiono w analizie od obliczania parametrów NNT i NNH. W związku z tym określenie siły badanej interwencji jest niemożliwe. Istotnym jest, że dla wielu punktów końcowych różnice między grupami były istotne statystycznie oraz klinicznie, dlatego można przypuszczać, że siła interwencji jest duża.

### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych<sup>6</sup> prowadzących do zgonu. Działania niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. Zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia naczyniowe ogółem, ból głowy, zaburzenia smaku, uderzenia gorąca, nadciśnienie ogółem oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaparcia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, zmęczenie oraz astenia występowały znamienne statystycznie częściej w grupie otrzymującej ENZ niż w grupie BSC. Natomiast wymioty odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie częściej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej BSC, jednak różnica między grupami była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane takie jak: ból pleców, bóle stawów, krwimocz, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (w tym astenia, zmęczenie ogółem i 1. stopnia nasilenia), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (w tym zmniejszenie masy ciała) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (w tym upadek), zaburzenia układu nerwowego ogółem (w tym ból głowy i zaburzenia smaku), zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym nadciśnienie i uderzenia gorąca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia żołądka i jelit ogółem (w tym zaparcia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (w tym zakażenie górnych dróg

---

<sup>5</sup> ang. *skeletal-related events* – powikłania kostne

<sup>6</sup> 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)

oddechowych), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem oraz zaburzenia psychiczne ogółem (w tym bezsenność) wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. Co ważne, po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, ból głowy, bezsenność oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem występowały rzadziej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy BSC. Natomiast wśród zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3. stopniu nasilenia, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ w porównaniu z BSC, należy wymienić zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym nadciśnienie) oraz zaburzenia oka ogółem (w tym zaćma oraz zaćma i zabieg chirurgiczny związany z zaćmą). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oraz większości pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (w tym napadów padaczkowych, czyli najczęściej wymienianego zagrożenia związanego ze stosowaniem ENZ). Jedynie zaburzenia umysłowe, wtórne nowotwory skóry, zespół niespokojnych nóg, zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi ogółem, nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, ginekomastia, uderzenia gorące wraz z zaczerwienieniem twarzy, hiperglikemia 1. stopnia nasilenia oraz złamania niepatologiczne występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ. W przypadku zdarzeń, dla których dostosowano częstość ich występowania do czasu ekspozycji, jedynie wtórne nowotwory skóry i ginekomastia występowały częściej w grupie ENZ. Uwzględniając znaczne rozbieżności między grupami w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych oraz w okresach leczenia, można wnioskować, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa BSC. Potwierdza to fakt, iż po dostosowaniu częstości występowania zdarzeń do czasu ekspozycji na lek, w grupie przyjmującej enzalutamid jedynymi zdarzeniami występującymi częściej były uderzenia gorąca, nadciśnienie oraz upadki.

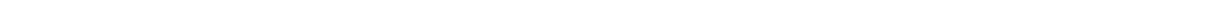
### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa**

Najczęstszym zaburzeniem raportowanym w dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa były napady padaczkowe. Zdarzenie to było zgłaszane również w analizowanym badaniu, jednak w odniesieniu do częstości jego występowania nie odnotowano istotnych różnic między grupami. W związku z powyższym zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku podawania produktu Xtandi® chorym z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia.



## WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [39], celem analizy klinicznej dla leku Xtandi® (enzalutamid) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana 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 i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

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

Produkt leczniczy Xtandi® jest wskazany w dwóch populacjach:

- ⊗ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- ⊗ w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas leczenia docetakselem lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby [11].

Populację docelową określoną na potrzeby niniejszej analizy stanowią jedynie chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Szczegółowe kryteria Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z roku 2014 definiują raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) jako występowanie kastracyjnego stężenia testosteronu tj. poniżej 50 ng/ml lub 1,7 nmol/l oraz progresję choroby – potwierdzoną na podstawie:

- ⊗ wyników badań laboratoryjnych (trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o > 50% ponad nadir, gdzie PSA > 2 ng/ml) lub

- ⊗ badań radiologicznych (pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST<sup>7</sup>).

Zgodnie z kryteriami PCWG2 (ang. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego) z roku 2007 [64] progresję raka gruczołu krokowego należy definiować jako następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (z co najmniej 1-tyg. przerwą) przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml, zajęcie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych, tj. wątroba i płuca (niezależnie od stężenia PSA), ocena zmian na podstawie węzłów chłonnych o średnicy  $\geq 2$  cm w badaniu tomografią komputerową, pojawienie się dwóch lub więcej nowych zmian w scyntygrafii kości.

Natomiast zgodnie z programem lekowym leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61) progresja choroby określana jest jako trzy kolejne wzrosty 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 wystąpienie objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych [30].

W wytycznych Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (EAU, ang. *European Association of Urology*) z 2013 roku jako czynnik definiujący opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wskazywano także odstawienie antyandrogenów (na co najmniej 4 tygodni w przypadku flutamidu oraz na co najmniej 6 tygodni w przypadku bikalutamidu) lub zastosowanie co najmniej jednej wtórnej manipulacji hormonalnej [54].

Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC, ang. *castration resistant prostate cancer*) został dokładnie zdefiniowany wraz z nowymi lekami celowanymi ukierunkowanymi na receptor androgenowy (enzalutamid) albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP 17<sup>8</sup> (octan abirateronu) [1].

Uprzedni termin, hormonooporny rak gruczołu krokowego, odnosił się do choroby bardzo niejednorodnej. Obejmował różne grupy chorych, ze znacząco różnymi medianami czasu

---

<sup>7</sup> ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

<sup>8</sup> cytochrom P450 17A1

przeżycia. Dokładna definicja nawrotu lub wznowy raka gruczołu krokowego (RGK) pozostaje kwestią dyskusyjną [1].

Do opisywania raka gruczołu krokowego, nawracającego po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC (ang. *hormone-refractory prostate cancer* – hormonooporny rak gruczołu krokowego), rak androgenoniezależny, rak hormononiezależny [1].

Duże znaczenie kliniczne ma rozróżnienie CRPC od hormonoopornego raka gruczołu krokowego, ponieważ HRPC jest oporny na wszystkie metody leczenia hormonalnego, natomiast CPRC pozostaje hormonowrażliwy i odpowiada na wtórną terapię hormonalną, w tym na odstawienie antyandrogenów, estrogeny i kortykosteroidy [1].

Złośliwość raka gruczołu krokowego ocenia się według skali Skala Gleasona, będącej sumą dwóch stopni złośliwości dominujących w materiale pobranym w czasie biopsji, oznaczonych w zakresie od 1-5. Sumaryczny wynik poniżej 6 odpowiada złośliwości małej, 6-7 – umiarkowanej, a powyżej 7 – złośliwości dużej [61].

Rak gruczołu krokowego klasyfikuje się również według stopnia zaawansowania, który oceniany jest w skali TNM (ang. *Tumor, Lymph Nodes, Metastasis*).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę skali oceny RGK zgodnie z klasyfikacją TNM według UICC (fr. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem) [61].

**Tabela**  
**Klasyfikacja TNM według UICC (7. edycja z 2010 r.)**

1.

| Cecha                          | Definicja   |
|--------------------------------|---|
| <b>Cecha T (guz pierwotny)</b> |   |
| 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)      |

| Cecha                                     | Definicja  |
|---|--|
| 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) |
| <b>Cecha N (regionalne węzły chłonne)</b> |  |
| NX  | Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych   |
| N0  | Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych  |
| N1  | Przerzut(-y) w regionalnych węzłach chłonnych  |
| <b>Cecha M (przerzuty odległe)</b>        |  |
| 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   |

Zródło: opracowanie własne na podstawie [61]

Z kolei w poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację grup prognostycznych, która została oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [61, 44].

**Tabela**  
**Klasyfikacja grup prognostycznych<sup>a</sup>**

2.

| Stopień zaawansowania | Cecha T | Cecha N | Cecha M | Stężenie PSA [ng/ml] | Suma punktów w klasyfikacji wg Gleasona <sup>c</sup> |
|-----------------------|---------|---------|---------|----------------------|--|
| I                     | T1a-c   | N0      | M0      | <10                  | ≤6   |
|                       | T2a     | N0      | M0      | <10                  | ≤6   |
|                       | T1-2a   | N0      | M0      | X <sup>b</sup>       | X <sup>b</sup>                                       |
| 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  |

| Stopień zaawansowania | Cecha T | Cecha N | Cecha M | Stężenie PSA [ng/ml] | Suma punktów w klasyfikacji wg Gleasona <sup>c</sup> |
|-----------------------|---------|---------|---------|----------------------|--|
|                       | 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  |

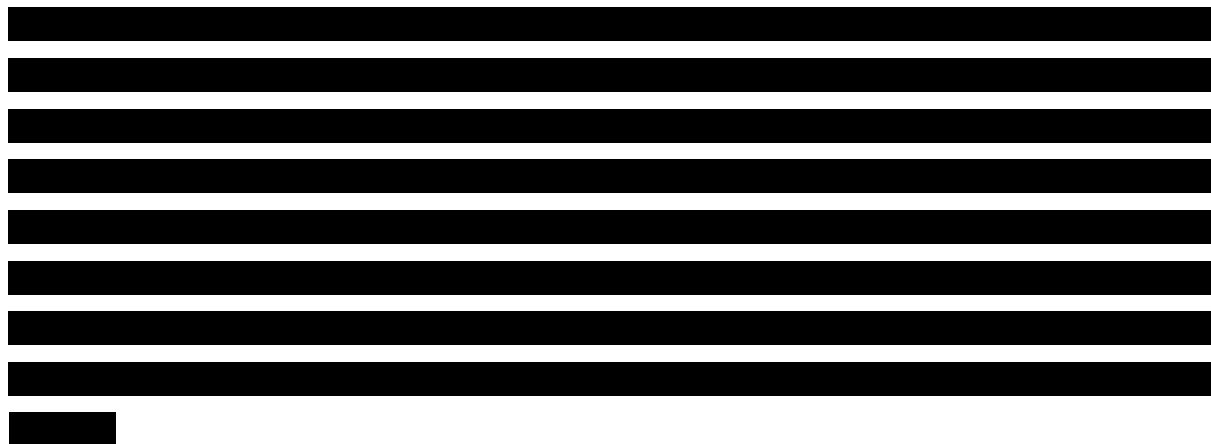
<sup>a</sup> jeśli nie jest znane stężenie PSA lub suma punktów w ocenie za pomocą skali Gleasona, stopień zaawansowania klinicznego ustala się na podstawie zaawansowania cechy T oraz stężenia PSA lub sumy punktów w klasyfikacji wg Gleasona

<sup>b</sup> brak danych na temat stężenia PSA lub nieznana jest suma punktów w ocenie za pomocą skali Gleasona <sup>c</sup> ≤6 – dobrze zróżnicowany rak (ang. *well differentiated*); 7 – średnio zróżnicowany rak (ang. *moderately differentiated*); 8-10 – słabo zróżnicowany rak (ang. *poorly differentiated*);

Źródło: opracowanie własne na podstawie [61, 44]

### 3.3. Epidemiologia

[Redacted content]



### 3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia CRPC nie została jeszcze dobrze poznana. Wśród najbardziej istotnych czynników ryzyka RGK wymienia się:

- ⊕ podeszły wiek (RGK rozpoznawany 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) [35, 61].

Uważa się, że niektóre związki metali ciężkich oraz choroby zapalne mogą zwiększać zagrożenie rozwoju tego nowotworu, natomiast spożywanie produktów sojowych, pokarmów zawierających selen, witaminę D, C, E oraz likopen (zawarty w pomidorach) zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego [36].

Wśród możliwych czynników etiologicznych RGK wymieniane są także modele zachowań seksualnych, spożycie alkoholu, ekspozycja na promienie ultrafioletowe oraz czynniki zawodowe [50].

### 3.5. Patomechanizm

Rak gruczołu krokowego jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach przyczyniających się do rozwoju CRPC nadal jest niekompletna. Zmiany w prawidłowym przekazywaniu sygnału androgenowego wydają się być najważniejszym elementem patogenezy opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Zachodzą one w wyniku dwóch nakładających się mechanizmów, które mogą być zależne lub niezależne od receptora androgenowego [50].



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 wieloogniskowa [6].

Charakterystyczną cechą RGK jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonерwowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych, szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych. Skutkuje to rozwojem wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu choroby na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zasłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Powstają one 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 [61].

### 3.6. Objawy

Objawy raka gruczołu krokowego nie są charakterystyczne. Na wczesnym etapie rozwoju choroby są one podobne do objawów innych chorób gruczołu krokowego. Z upływem czasu u mężczyzn pojawiają się związane z chorobami gruczołu krokowego dolegliwości pogarszające jakość życia. Należą do nich:

- ⊗ uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza;
- ⊗ 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;
- ⊗ parcia naglące;
- ⊗ oddawanie moczu „na raty”;
- ⊗ dolegliwości bólowe oraz pieczenie w trakcie oddawania moczu, pojawiające się okresowo lub stale;
- ⊗ zatrzymania moczu, które skutkują koniecznością założenia cewnika do pęcherza [36].

W miarę zaawansowania choroby oraz w chwili pojawienia się przerzutów odległych mogą wystąpić: bóle okolicy krocza, bóle kręgosłupa, krwimocz, krew w nasieniu, zaburzenia

wzrodu lub bóle w trakcie oddawania stolca. Dodatkowo zmniejsza się masa ciała, pojawia się zmęczenie, niedokrwistość, skąpomocz a następnie bezmocz oraz ogólne wyniszczenie organizmu [36].

### 3.7. Rozpoznanie

Podstawowymi narzędziami służącymi w diagnostyce RGK są:

- ⊕ badanie *per rectum* – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego (DRE, ang. *digital rectal examination*);
- ⊕ oznaczenie stężenia PSA w surowicy;
- ⊕ ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*) [36].

Rozpoznanie ostateczne stwierdza się na podstawie obecności gruczolaka w wycinkach gruczołu krokowego pobranych metodą biopsji rdzeniowej (ang. *biopsy cores*) lub w materiale cytologicznym uzyskanym metodą aspiracyjnej biopsji igłowej (ang. *aspiration needle cytology*) [35].

Ocena histopatologiczna 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 [35].

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 „podejrzone”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS [35].

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 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% [35].

### 3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Czynniki rokownicze dla RGK określane są na podstawie wyników raportu badania histopatologicznego zawierającego informacje dotyczące:

- ⊗ typu histologicznego;
- ⊗ stopnia złośliwości w skali Gleasona;
- ⊗ stopnia zaawansowania i stanu marginesów chirurgicznych (niezależny czynnik ryzyka wznowy biologicznej);
- ⊗ lokalizacji i naciekania pozatorebkowego, obecności nacieku szyi pęcherza, określenia strony nacieku pozatorebkowego lub nacieku pęcherzyków nasiennych, lokalizacji i zasięgu dodatnich marginesów chirurgicznych;
- ⊗ wieloogniskowości, rozmiaru dominującego guza i lokalizacji strefowej (strefa przejściowa, obwodowa, przedni róg) dominującego guza [50].

Stopień złośliwości histologicznej oceniony w zmodyfikowanej skali Gleasona jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym. Decyduje on o przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie. Klasyfikacja TNM jest zalecana do oceny histopatologicznej miejscowego stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Ocenia ona zasięg anatomiczny zmiany, który może mieć znaczenie rokownicze [50].

Naciekanie pozatorebkowe jest terminem określającym obecność nowotworu poza gruczołem krokowym i określa nowotwór wnikający między okołosterczową tkankę tłuszczową lub uwypuklanie 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 [50].

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 [50].

Stan marginesów chirurgicznych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy biologicznej. 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. Brak wystarczających dowodów na to, że istnieje związek pomiędzy rozległością dodatnich marginesów a ryzykiem nawrotu. Należy jednak przedstawić dane, dotyczące wieloogniskowości i rozmiaru dodatnich marginesów, takie jak długość w milimetrach lub liczba blozków z zajęciem marginesów procesem nowotworowym [50].

### **3.9. Leczenie**

Analizowaną w niniejszym dokumencie populacją dla produktu leczniczego Xtandi® są dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. W analizie przedstawiono szeroki opis leczenia raka gruczołu krokowego po wykazaniu oporności na kastrację, aby dokonać optymalnego wyboru komparatorów. Opis znajduje się w poniższych podrozdziałach.

#### **3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego**

W celu odnalezienia aktualnych standardów postępowania w przypadku chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację wstępnie przeszukano bazy informacji medycznej i strony internetowe. Odnaleziono liczne dokumenty, opisujące wytyczne opracowane przez organizacje zagraniczne, jednak poniżej przedstawiono jedynie zalecenia wydane przez wiodące organizacje, regulujące standardy postępowania w opisywanym problemie zdrowotnym, opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku. Odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez międzynarodowe organizacje, w tym:

---

- ⊗ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z roku 2015 dotyczące leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [56];
- ⊗ Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku 2014 dotyczące leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [46];
- ⊗ Wytyczne *American Society of Clinical Oncology* (ASCO, Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2014 dotyczące leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [47];
- ⊗ Wytyczne *American Urological Association* (AUA, Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne) z roku 2014 dotyczące leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [48];
- ⊗ Wytyczne EAU z roku 2014 dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego [50];
- ⊗ Wytyczne *European Expert Consensus Panel* (EECP, europejski panel ekspertów) z roku 2014 dotyczące leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego [51];
- ⊗ Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) oraz wytyczne *National Collaborating Centre for Cancer* (NCCC, organizacja wydająca wytyczne dotyczące leczenia raka w Anglii, Walii i Irlandii Północnej) z roku 2014 dotyczące rozpoznania i leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [57];
- ⊗ Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2014 [67].
- ⊗ Wytyczne *Canadian Urologic Oncology Group* (CUOG, Kanadyjska Grupa ds. Urologii i Onkologii) i *Canadian Urological Association* (CUA, Kanadyjskie Stowarzyszenie Urologiczne) z roku 2013 dotyczące leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [63];
- ⊗ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2013 dotyczące rozpoznania, leczenia i obserwacji chorych na raka gruczołu krokowego [55];

Zgodnie z wytycznymi ASCO/CCO z 2014 roku u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację standardem postępowania jest kontynuacja deprivacji androgenowej, utrzymująca kastracyjny stężenie testosteronu.

Część wytycznych jako jedną z możliwych opcji terapeutycznych wskazuje także przeprowadzanie manipulacji hormonalnych, do których zaliczają się antyandrogeny takie jak bikalutamid, flutamid, nilutamid, przy czym siła rekomendacji dotyczących stosowania tych leków jest niska, a co więcej leki te nie wykazują wpływu na czas przeżycia i jakość życia (ASCO/CCO 2014).

**U chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu zalecane są przede wszystkim enzalutamid (ENZ), octan abirateronu oraz sipuleucel-T (NCCN 2015, ASCO i CCO 2014, AHS 2014, AUA 2014, EAU 2014, EECF 2014, SEOM 2014). Według wytycznych ASCO i CCO 2014 enzalutamid oraz octan abirateronu u tych chorych wykazują korzystny wpływ zarówno na czas przeżycia, jak i jakość życia. Z kolei w przypadku sipuleucelu-T wpływ na jakość życia jest niejasny. W wytycznych AUA 2014 i EAU 2014 wymieniono także docetaksel, jednak nie jest to lek wskazywany w pierwszej kolejności, natomiast w wytycznych AHS z 2014 roku wskazano, że chemioterapia nie jest zalecana u chorych bez objawów oraz u chorych, u których jedynym objawem oporności na leczenie hormonalne jest wzrost stężenia PSA. Część wytycznych nie precyzuje, czy zalecenia odnoszą się do przerzutowego CRPC ogółem (bez informacji o objawach) lub objawowego przerzutowego CRPC.**

W większości wytycznych zalecane jest stosowanie docetakselu w skojarzeniu z prednizonem, jedynie u chorych z objawami przerzutowego CRPC (lub w wytycznych nie określono, czy CRPC jest objawowy czy nie). Leczenie to związane jest z poprawą czasu przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) i jakości życia oraz zmniejszeniem nasilenia bólu u chorych na przerzutowego CRPC. W drugiej kolejności zaleca się także stosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem (NCCN 2015, CUOG-CUA 2013, ASCO/CCO 2014 i AUA 2014).

Podanie radu-223 zalecane u chorych na CRPC, u których występują przerzuty do kości, dające objawy. Wyniki badań wskazują bowiem, że wpływa on na wydłużenie czasu przeżycia tych chorych w porównaniu z placebo (ASCO/CCO 2014, AUA 2014, EAU 2014, EECF 2014, NCCN 2015). W przypadku bolesnych przerzutów do kości zaleca się rozważenie zastosowania radioterapii lub radionuklidów. W ramach radioterapii nie jest rekomendowane rutynowe podanie strontu-89, jednak może być on podany w przypadku licznych bolesnych przerzutów do kości (NCCN/NICE 2014 i AHS 2014).

---

BSC (ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające) powinno być zastosowane u wszystkich chorych, szczególnie u tych wykazujących objawy choroby lub pogorszenie jakości życia (ASCO/CCO 2014).

Według większości odnalezionych wytycznych u chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do kości można zastosować leczenie denosumabem (DEN) lub kwasem zoledronowym (ZOL) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Podanie bisfosfonianów ma na celu zmniejszenie nasilenia bólu, jeśli inne terapie są nieskuteczne.

Wśród innych wymienionych przez wytyczne terapii wykazujących aktywność biologiczną należy wymienić ketokonazol i kortykosteroidy (ASCO/CCO 2014, AUA 2014, EAU 2014, NCCN/NICE 2014), np. u chorych odrzucających leczenie standardowe lub niekwalifikujących się do tego leczenia. Należy jednak podkreślić, że wskazana w wytycznych siła rekomendacji dotycząca stosowania tych leków jest niska, a dodatkowo leki te nie wykazują wpływu na czas przeżycia i jakość życia.

Objaśnienia dotyczące siły rekomendacji oraz jakości dowodów przedstawiono w załączniku 12.1. Szczegółowy opis wytycznych zagranicznych znajduje się w poniższej tabeli.

---

**Tabela**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przerzutowego raka opornego na kastrację**

3.

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania  | Siła rekomendacji / jakość dowodu  |
|--------------------------------------|--|--|
|                                      | <p>Jeżeli w badaniach wykazano obecność przerzutów należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymywać kastracyjne stężenie testosteronu w surowicy, a jeśli przerzuty zostały zlokalizowane w kościach, należy rozpocząć podawanie DEN lub ZOL, aby zapobiec powikłaniom kostnym;</li> <li>• zastosować leczenie sipuleucelem-T u chorych z przerzutami bez objawów lub z łagodnymi objawami, bez przerzutów do wątroby, z oczekiwaną długością życia powyżej 6 mies., stanem sprawności ECOG<sup>10</sup> 1-2;</li> <li>• zastosować radioterapię paliatywną w przypadku bolesnych przerzutów do kości;</li> <li>• zastosować BSC.</li> </ul>  | <p>2A<br/>(1 dla DEN i ZOL)</p>  |
| <p>NCCN 2015 [56]</p>                | <p>W przypadku chorych na przerzutowego CRPC bez przerzutów do narządów wewnętrznych, zalecanymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• enzalutamid;</li> <li>• octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem;</li> <li>• docetaksel w skojarzeniu z prednizonem (mimo że większość chorych bezobjawowych nie otrzymuje chemioterapii, zalecane jest mimo braku objawów rozważenie podania docetakselu u chorych z objawami gwałtownej progresji choroby lub przerzutami do narządów wewnętrznych, z uwagi na jego udowodniony korzystny wpływ na czas przeżycia chorych);</li> <li>• rad-223 w przypadku objawowych przerzutów do kości (nie zatwierdzono stosowania radu-223 wraz z docetakselem lub innym rodzajem chemioterapii);</li> <li>• udział chorego w badaniu klinicznym;</li> <li>• wtórne leczenie hormonalne (tj. antyandrogeny, odstawienie antyandrogenów, ketokonazol, kortykosteroidy).</li> </ul> | <p>2A<br/>(1 dla enzalutamidu, radu-223 i docetakselu oraz octanu abirateronu)</p> |
|                                      | <p>U chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do narządów wewnętrznych, rekomendowanymi opcjami terapeutycznymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel w skojarzeniu z prednizonem (mimo że większość chorych bezobjawowych nie otrzymuje chemioterapii, zalecane jest mimo braku objawów rozważenie podania docetakselu u chorych z objawami gwałtownej progresji choroby lub przerzutami do narządów wewnętrznych, z uwagi na jego udowodniony korzystny wpływ na czas przeżycia chorych);</li> </ul>  | <p>2A<br/>(1 dla enzalutamidu)</p>   |

<sup>10</sup> ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych



| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania   | Siła rekomendacji / jakość dowodu  |
|--------------------------------------|---|--|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ enzalutamid;</li> <li>⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem;</li> <li>⊗ alternatywna chemioterapia (mitoksantron) dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia docetakselem;</li> <li>⊗ udział chorego w badaniu klinicznym.</li> </ul>  | oraz docetakselu)  |
| AHS 2014 [46]                        | <p><b>Przerzutowy CRPC z objawami lub bez objawów</b></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>Radioterapię paliatywną można zastosować w miejscach, w których występują objawy.</p> <p>Strontium 89 nie jest rekomendowany jako rutynowe leczenie, jednak może być stosowany m.in. w przypadku licznych bolesnych przerzutów do kości po obu stronach przepony lub przeciwwskazań do radioterapii jako terapii paliatywnej.</p> <p><b>Leczenie systemowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przed podaniem docetakselu można zastosować octan abirateronu 1g p.o na dobę w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg 2 razy na dobę;</li> <li>⊗ 1 linia leczenia: docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (łac. <i>intravenous</i> – dożylnie) co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg 2 razy na dobę; <b>chemioterapia nie jest jednak zalecana u chorych bez objawów choroby przerzutowej w badaniach obrazowych lub chorych, u których jedynym objawem oporności hormonalnej jest wzrost stężenia PSA;</b></li> <li>⊗ enzalutamid (w trakcie procesu zezwolenia na stosowanie w Kanadzie);</li> <li>⊗ leczenie bisfosfonianami lub DEN przy wystąpieniu przerzutów do kości.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ konieczne jest kontrolowanie odpowiedzi na leczenie, u chorych przyjmujących docetaksel należy zmierzyć stężenie PSA po 2-3 cyklach leczenia – należy spodziewać się wtedy objawów odpowiedzi na leczenie, terapia powinna być kontynuowana tak długo, jak utrzymuje się odpowiedź na leczenie oraz gdy powikłania związane ze stosowanym leczeniem są kontrolowane;</li> <li>⊗ okres obserwacji – zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</li> </ul> | b/d  |
| ASCO i CCO 2014 [47]                 | Deprivację androgenową (farmakologiczną lub w postaci zabiegu chirurgicznego) należy kontynuować bez względu na zastosowanie terapii dodatkowych.   | Umiarkowany/ Niska   |
|                                      | <b>Terapie dodatkowe</b> (terapię wykazujące korzystny wpływ  | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem;</li> </ul> |
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ enzalutamid;</li> </ul>  | Silny/ Wysoka  |

| Organizacja i rok wydania wytycznych   | Sposób postępowania   |   | Siła rekomendacji / jakość dowodu |
|--|---|---|-----------------------------------|
|  | zarówno na czas przeżycia, jak i jakość życia)  | * rad-223 (w przypadku chorych, u których występują przerzuty do kości);  | Silny/ Wysoka                     |
|  |   | * docetaksel w skojarzeniu z prednizonem (leczenie docetaksem w skojarzeniu z prednizonem związane jest z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych).         | Silny/ Umiarkowana                |
|  | <u>Terapie wykazujące korzystny wpływ na czas przeżycia (ich wpływ na jakość życia jest niejasny):</u><br>* sipuleucel-T (u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu).   |   | Słaby/ Umiarkowana                |
|  | <u>Terapie wykazujące korzystny wpływ na jakość życia (brak wpływu na czas przeżycia):</u><br>* mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem.   |   | Słaby/Niska                       |
|  | <u>Terapie wykazujące aktywność biologiczną bez znanego wpływu na czas przeżycia i jakość życia:</u><br>* antyandrogeny (m.in.: bikulamid, flutamid, nilutamid);<br>* ketokonazol;<br>* niskie dawki kortykosteroidów podawanych w monoterapii. |   |                                   |
|  | <u>Terapie niewpływające na czas przeżycia i jakość życia</u><br>* <u>bewacyzumab</u> ;<br>* <u>estramustyna</u> ;<br>* <u>sunitynib</u> .  |   | Silna/ Umiarkowana                |
| Leczenie paliatywne należy stosować u wszystkich chorych, bez względu na rodzaj stosowanego leczenia podstawowego szczególnie u chorych wykazujących objawy choroby lub obniżenie jakości życia. |   |   | Silny/ Umiarkowana                |
| AUA 2014 [48]  | U chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub objawami o niewielkim nasileniu, niestosujących uprzednio chemioterapii, z dobrym stanem sprawności zaleca się:   | * octan abirateronu+ prednizon  | Standard (A)                      |
|  |   | * docetaksel;   | Standard (B)                      |
|  |   | * sipuleucel-T.   |                                   |
|  |   | * terapię lekami deprywacji androgenowej pierwszej generacji, ketokonazol + steroidy lub obserwację chorych niekwalifikujących się bądź odrzucających leczenie standardowe. | Opcja leczenia (C)                |

| Organizacja i rok wydania wytycznych   | Sposób postępowania  |   | Siła rekomendacji / jakość dowodu |
|--|--|---|-----------------------------------|
|  | <p>U chorych na przerzutowego CRPC z objawami, niestosujących uprzednio docetakselu, z dobrym stanem sprawności zaleca się:</p>  | * docetaksel;   | Standard (B)                      |
|  |  | * octan abirateronu+ prednizon;   | Rekomendacja (C)                  |
|  |  | * ketokonazol + steroidy;   | Opcja leczenia (C)                |
|  |  | * mitoksantron;   | Opcja leczenia (B)                |
|  |  | * radionuklidy w przypadku chorych niekwalifikujących się bądź odrzucających leczenie standardowe;  | Opcja leczenia (C)                |
|  |  | * radu 223 (u chorych, bez przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występują objawy przerzutów do kości).                                  | Standard (B)                      |
|  | <p>U chorych na przerzutowego CRPC z objawami, niestosujących uprzednio docetakselu, z dobrym stanem sprawności nie zaleca się stosowania estramustyny oraz sipuleucelu-T.</p> |   | Rekomendacja (C)                  |
|  | <p>U chorych na przerzutowego CRPC z objawami, niestosujących uprzednio chemioterapii docetakselu, ze złym stanem sprawności zaleca się:</p>                                   | * octan abirateronu+ prednizon;   | Opcja leczenia (C)                |
|  |  | * ketokonazol + steroidy lub terapia radionuklidami (w przypadku chorych niekwalifikujących się bądź odrzucających octan abirateronu+ prednizon); |                                   |
|  |  | * docetaksel lub mitoksantron (w szczególności, jeśli zły stan sprawności związany jest bezpośrednio z nowotworem)                                | Opinia eksperta                   |
| * radu 223 (u chorych, bez przerzutów do narządów wewnętrznych, u których występują objawy przerzutów do kości, w szczególności, jeśli zły stan sprawności związany jest bezpośrednio z przerzutami do kości). |  | Opinia eksperta   |                                   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania  | Siła rekomendacji / jakość dowodu   |      |
|--------------------------------------|--|---|------|
|                                      | U chorych na przerzutowego CRPC z objawami, niestosujących uprzednio docetakselu, ze złym stanem sprawności nie zaleca się podania sipuleucelu-T.  | Rekomendacja (C)  |      |
|                                      | U chorych na przerzutowego CRPC zaleca się stosowanie leczenia zapobiegającego (np. dodatek wapnia i witaminy D) złamaniom oraz powikłaniom kostnym.   | Rekomendacja (C)  |      |
|                                      | U chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do kości zaleca się leczenie DEN lub ZOL w celu zapobiegania powikłaniom kostnym.  | Opcja leczenia (C)  |      |
| EAU 2014 [50]                        | <p><b>U chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu (bez przerzutów do narządów wewnętrznych) zaleca się:</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>* octan abirateronu (w badaniu dla octanu abirateronu nie osiągnięto jeszcze jednego drugorzędowego punktu końcowego)</li> </ul> | A/2b |
|                                      |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>* sipuleucel-T</li> </ul>  | b/d  |
|                                      |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>* enzalutamid (może stanowić korzystną opcję, autorzy wytycznych czekają na pełny tekst badania)</li> </ul>                      | C/2b |
|                                      |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>* docetaksel (stosowanie w tej populacji nie zostało wyjaśnione)</li> </ul>  | b/d  |
|                                      | Chorzy na przerzutowego CRPC powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół.  | A/3   |      |
|                                      | U chorych z przerzutowym CRPC z objawami przerzutów do kości niezakwalifikowanych do leczenia docetaksemem lub z progresją choroby po zastosowaniu docetakselu, po leczeniu radem-223 wykazano wystąpienie korzyści w czasie przeżycia.  | A/2a  |      |
|                                      | Leczenie chorych z objawami, u których stwierdzono odległe przerzuty do kości, powinno zostać skierowane na poprawę jakości życia oraz (w głównej mierze) na redukcję bólu. Głównym celem terapii jest zastosowanie leczenia o najwyższej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa.  | A/1a  |      |
|                                      | Chorym z przerzutami do kości można podać leki ochraniające kości (DEN wykazał wyższość nad ZOL) w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Niemniej jednak należy wziąć pod uwagę bilans korzyści z leczenia oraz toksyczność tych leków, szczególnie w odniesieniu do martwicy kości żuchwy. | A/1a  |      |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania  | Siła rekomendacji / jakość dowodu |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
|                                      | Suplementy: wapń i witamina D powinny być stosowane systematycznie w terapii opartej na DEN lub bisfosfonianach.   | A/1b                              |
|                                      | W leczeniu bolesnych przerzutów do kości, zaleca się wczesną terapię paliatywną, taką jak radionuklidy, napromienianie wiązką zewnętrzną oraz leki przeciwbólowe.  | B/1a                              |
|                                      | U chorych z objawami ze strony układu nerwowego, operacja chirurgiczna w obrębie kręgosłupa lub odbarczająca radioterapia mogą być wskazane jako interwencje ratujące. Najpierw należy zawsze rozważyć wysokie dawki kortykosteroidów.   | A/1b                              |
|                                      | Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (chorzy w podeszłym wieku)<br>Nowe leki, takie jak kabazytaksel, octan abirateronu, enzalutamid, sipuleucel-T, wykazują udowodniony wpływ na wydłużenie przeżycia u chorych na opornego na kastrację przerzutowego raka gruczołu krokowego w podeszłym wieku, zarówno leczonych chemioterapeutycznie, jak i tych, którzy tego leczenia nie otrzymali. | b/d                               |
| EECP 2014 [51]                       | Nie jest rekomendowane rutynowe stosowanie u wszystkich chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do kości (bez przeciwwskazań) terapii ukierunkowanej na kości (głównie ZOL lub DEN) w zapobieganiu lub opóźnieniu wystąpienia powikłań kostnych. Decyzja o zastosowaniu powyższej terapii powinna być podjęta indywidualnie, w oparciu o stosunek korzyści i ryzyka.                                     | Konsensus (tak 76%)               |
|                                      | Rad-223 może zostać podany u chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do kości, dającymi objawy. Brak jest wystarczających danych wskazujących na zasadność podania radu-223 u chorych, u których nie występują objawy.   | Mocny konsensus (tak 80%)         |
|                                      | W oparciu o wyniki badań wskazujące na korzystny profil bezpieczeństwa i wpływ na wydłużenie czasu przeżycia, sipuleucel-T jest rekomendowany u chorych na CRPC, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu.  | Konsensus (tak 71%)               |
|                                      | Sipuleucel-T powinien zostać podany przed zastosowaniem u tych chorych docetakselu, stanowiąc tym samym opcję leczenia u chorych, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana.   | Konsensus (tak 81%)               |
|                                      | Eksperci zalecają także podanie sipuleucelu-T u chorych przed zastosowaniem enzalutamidu i/lub octanu abirateronu.   | Konsensus (tak 70%)               |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania  | Siła rekomendacji / jakość dowodu |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
| NICE i NCCN 2014 [57]                | <p>Jeżeli u chorego na raka prostaty wystąpi hormonooporność potwierdzona wynikami badań biochemicznych, wielodyscyplinarny zespół lekarzy zajmujących się leczeniem nowotworów układu moczowo-płciowego powinien przedyskutować opcje terapeutyczne oraz, jeżeli zachodzi taka potrzeba, skonsultować się z onkologiem i/lub specjalistą od terapii paliatywnej.</p> <p><b>Chemioterapia</b></p> <p>Docetaksel jest zalecany w przypadku chorych na hormonoopornego przerzutowego raka gruczołu krokowego, tylko gdy ich stan sprawności w skali Karnofsky'ego [28] wynosi co najmniej 60%. Leczenie docetaksem należy przerwać w przypadku zakończenia trwania planowanego leczenia (do 10 cykli), wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu lub w przypadku progresji choroby potwierdzonej wynikami badań laboratoryjnych lub badań obrazowych.</p> <p><b>Dodatkowe leczenie układowe</b></p> <p>Kortykosteroidy takie jak deksametazon (w dziennej dawce 0,5 mg), mogą być zastosowane, jako III linia terapii hormonalnej po niepowodzeniu ADT u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.</p> <p><b>Terapia skierowana na kości</b></p> <p>Nie jest rekomendowane podawanie bisfosfonianów w celu prewencji lub zredukowania liczby powikłań spowodowanych przerzutami do kości u chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego. U tych chorych mogą one być natomiast stosowane w łagodzeniu bólu, gdy inne terapie (np. leki przeciwbólowe, paliatywna radioterapia) są nieskuteczne. Wybór drogi podania (doustna lub dożylna) zależy od wygody stosowania, tolerancji i kosztów.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie strontu-89 u mężczyzn z dolegliwościami bólowymi związanymi z obecnością przerzutów do kości, zwłaszcza u tych, którzy prawdopodobnie nie otrzymają mielosupresyjnej chemioterapii.</p> | b/d                               |
| SEOM 2014 [67]                       | <p><b>W leczeniu przerzutowego CRPC bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu przed podaniem chemioterapii wskazane są:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sipuleucel-T (tylko chorzy bez objawów);</li> <li>• octan abirateronu (chorzy bez przerzutów do narządów wewnętrznych);</li> <li>• enzalutamid.</li> </ul> <p><b>Leki te wykazują wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu.</b></p> <p>W przypadku chorych z udowodnioną szybko postępującą progresją choroby należy przerwać stosowane leczenie i jak najszybciej zastosować inny rodzaj terapii.</p> <p>Zalecane jest podanie docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup>) w skojarzeniu z prednizonem (5 mg co 12 godzin) w leczeniu przerzutowego CRPC u chorych z objawami, u których występuje dobry stan sprawności.</p>   | A/I                               |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania   | Siła rekomendacji / jakość dowodu |
|--------------------------------------|---|-----------------------------------|
|                                      | Podanie docetakselu należy również rozważyć w przypadku chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu. Wydaje się to uzasadnione w przypadku obecności czynników wskazujących na możliwość wystąpienia szybko postępującej progresji choroby i skrócenia czasu przeżycia. Do czynników tych zalicza się m.in. niedokrwistość i liczne przerzuty.  |                                   |
| CUOG-CUA 2013 [63]                   | Jedynie u chorych na CRPC z przerzutami wykrywalnymi w badaniach makroskopowych, zaleca się stosowanie chemioterapii poza badaniem klinicznym.  | b/d                               |
|                                      | <p><b>Systemowa chemioterapia I linii</b></p> <p>U chorych na przerzutowego CRPC oraz kliniczne lub biochemiczne potwierdzoną progresją, zaleca się leczenie docetakselem 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 3 tyg. wraz z prednizonem 5 mg p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie) 2 razy na dobę w celu przedłużenia czasu przeżycia całkowitego, polepszenia kontroli choroby, efektywności terapii paliatywnej i polepszenia jakości życia.</p>   | 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 (podawany co tydzień) lub mitoksantron (obydwa w skojarzeniu z prednizonem) nie przedłużają czasu przeżycia, jednak pozwalają na kontrolę choroby i poprawę jakości życia. | 2, B                              |
|                                      | Czas rozpoczęcia leczenia docetakselem u chorych bezobjawowych z przerzutami powinien być uzgodniony z chorym w oparciu o stan kliniczny i preferencje chorego.   | 3, C                              |
|                                      | Estramustyna w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi nie jest zalecana ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych. Brak dowodów na wydłużenie czasu przeżycia oraz łagodzenie objawów.  | 2, C                              |
|                                      | Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na terapię obniżającą stężenie androgenów (leczenie I linii) lub u których wystąpiła progresja kliniczna lub radiologiczna bez istotnego wzrostu PSA, mogą mieć zróżnicowanie neuroendokrynne nowotworu. Należy rozważyć wykonanie biopsji miejsc zmienionych chorobowo, aby zidentyfikować tych chorych, a następnie rozpocząć leczenie cisplatyną/etopozydem lub karboplatyną/etopozydem.  | 3, C                              |
|                                      | <p><b>Radioterapia paliatywna</b></p> <p>Przerzuty do kości w raku gruczołu krokowego są zwykle wrażliwe na promieniowanie, a u większości chorych występuje częściowe lub całkowite zmniejszenie nasilenia bólu po radioterapii miejscowej.</p>  | 2, B                              |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Sposób postępowania  | Siła rekomendacji / jakość dowodu |
|--------------------------------------|--|-----------------------------------|
|                                      | U chorych na CRPC oraz z przerzutami do kości zaleca się stosowanie ZOL (4 mg i.v.) lub DEN (120 mg s.c.) co 4 tyg., aby zapobiec powikłaniom kostnym (m.in. patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości). DEN nie został zatwierdzony w Kanadzie w omawianym wskazaniu.  | 1, A                              |
| ESMO 2013 [55]                       | Chorzy na CRPC powinni kontynuować terapię obniżającą poziom androgenów oraz należy rozważyć zastosowanie kolejnych terapii hormonalnych; chemioterapia może być preferowaną opcją u chorych z niezadowalającą odpowiedzią na terapię hormonalną lub u których wystąpiły objawy o ciężkim nasileniu.   | II, A                             |
|                                      | U chorych na objawowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację należy rozważyć zastosowanie docetakselu w 3-tygodniowym schemacie leczenia.   | I, A                              |
|                                      | U chorych z umiarkowaną liczbą bolesnych przerzutów do kości należy zastosować teleradioterapię.   | I, A                              |
|                                      | U chorych z bolesnymi przerzutami do kości należy rozważyć zastosowanie terapii ukierunkowanej na przerzuty do kości za pomocą jednego z radionuklidów emitujących cząsteczki beta.  | 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 DEN lub ZOL. Prowadzone na szeroką skalę badanie kliniczne wykazało, że DEN znacznie wydłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych niż ZOL. Żaden z leków nie wpłynął natomiast na przeżycie całkowite. | I, B                              |
|                                      | Chorzy stosujący długotrwałą terapię obniżającą poziom androgenów powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych takich jak osteoporoza.   | IV, B                             |

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych



---

### 3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania i finansowania leków w leczeniu raka gruczołu krokowego

W wyniku wstępnego przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty dla octanu abirateronu opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne rekomendacje dotyczące leków stosowanych w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Odnaleziono także 3 rekomendacje dla docetakselu u chorych na CRPC. Ze względu na to, że w wytycznych zagranicznych oraz polskich wskazywano tę opcję także w przypadku chorych z objawami o niewielkim nasileniu, postanowiono przedstawić te dokumenty, przy czym jedynie w charakterze poglądowym (celem było przedstawienie możliwie najszerszej aktualnej praktyki klinicznej). Docetaxel nie może być jednak rozpatrywany jako potencjalny komparator w analizie, ponieważ populacja docelowa obejmuje chorych, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

#### **Rekomendacje dla octanu abirateronu:**

- ⊗ Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2013 dotycząca terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana [53];
  - ⊗ Rekomendacja *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (PCODR, kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii) z roku 2013 dotycząca terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana [59];
  - ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2013 terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana [65].
-

### **Rekomendacje dla docetakselu:**

- ⊗ Rekomendacja NICE z roku 2009 dotycząca stosowania docetakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami [58];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2007 dotycząca finansowania docetakselu w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego [60];
- ⊗ Rekomendacja HAS z roku 2005, dotycząca rozszerzenia wskazania do stosowania docetakselu u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego [52].

Octan abirateronu uzyskał dwie pozytywne oraz jedną negatywną rekomendację. Pozytywne rekomendacje, wydane w roku 2013 przez HAS oraz przez PCODR, dotyczyły terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. W przypadku PCODR warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji było obniżenie ceny leku do akceptowalnego poziomu. Natomiast negatywna rekomendacja, wystawiona przez SMC w 2013 roku, była spowodowana niezłożeniem odpowiedniej dokumentacji na potrzeby procesu refundacji.

Wszystkie rekomendacje dotyczące docetakselu były pozytywne. Zarówno NICE, jak i PBAC rekomendują stosowanie tego leku w ramach zarejestrowanych wskazań w terapii hormonoopornego raka gruczołu krokowego u chorych, których stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynosi co najmniej 60%.

Posumowanie zagranicznych rekomendacji zamieszczono w poniżej tabeli.

### **Tabela**

**4.**

### **Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania opcji terapeutycznych u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację**

| Organizacja i rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Rekomendacja  |
|--|---------------------|---|
| <b>Octan abirateronu</b>               |                     |   |
| HAS 2013 [53]                          | Pozytywna           | <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów, po niepowodzeniu ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.</li> <li>⊗ Poziom refundacji: 100%.</li> </ul> |

| Organizacja i rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Rekomendacja  |
|--|---------------------|---|
| PCODR 2013 [59]                        | Pozytywna           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Octan abirateronu wskazany jest w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana i których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0 lub 1.</li> <li>Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny leku do akceptowalnego poziomu.</li> </ul>  |
| SMC 2013 [65]                          | Negatywna           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem nie jest rekomendowany do stosowania w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego u chorych bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji jest niezłożenie odpowiedniej dokumentacji na potrzeby procesu refundacji w podanym wskazaniu.</li> <li>Planowane złożenie wniosku do SMC: luty 2014 r.</li> </ul>  |
| <b>Docetaksel</b>                      |                     |   |
| NICE 2009 [58]                         | Pozytywna           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Docetaksel jest zalecany w ramach zarejestrowanych wskazań jako jedna z opcji terapeutycznych dla mężczyzn chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynosi co najmniej 60%.</li> <li>Należy przerwać leczenie docetakselem, gdy chory zakończy planowane leczenie (maksymalnie do 10 cykli), wystąpi u niego zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu lub nastąpi progresja choroby (potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych lub klinicznych bądź metodami obrazowania).</li> <li>Stosowanie kolejnych cykli docetakselu nie jest zalecane, gdy nastąpi nawrót choroby po zakończeniu planowanej chemioterapii.</li> </ul> |
| PBAC 2007 [60]                         | Pozytywna           | <ul style="list-style-type: none"> <li>PBAC rekomenduje refundację docetakselu jako świadczenia zalecanego w terapii hormonoopornego raka prostaty u chorych, których stan sprawności w skali Karnofsky'ego wynosi co najmniej 60%.</li> <li>Uzasadnienie: dopuszczalny stosunek opłacalności do liczby lat życia, skorygowany jakością życia w nowej, proponowanej cenie leku.</li> </ul>  |
| HAS 2005 [52]                          | Pozytywna           | <ul style="list-style-type: none"> <li>HAS rekomenduje włączenie docetakselu na listę leków dopuszczonych do stosowania wyłącznie w pod nadzorem lekarza specjalizującego się w podawaniu leków cytotoksycznych w ramach rozszerzonego wskazania, tj. chorzy na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami.</li> </ul>   |

Zródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji

### 3.9.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego

W celu odnalezienia aktualnych polskich standardów postępowania w przypadku chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację przeszukano bazy informacji medycznej i strony internetowe. Ponieważ odnaleziono niewielką liczbę dokumentów, opisujących wytyczne opracowane przez polskie organizacje, regulujące standardy

---

postępowania w opisywanym problemie zdrowotnym, zdecydowano o uwzględnieniu w analizie również zaleceń wydanych przed rokiem 2012.

Odnaleziono 3 dokumenty przedstawiające polskie standardy postępowania w terapii chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację:

- ⊕ Zalecenia Polskiej Unii Onkologii (PUO) z roku 2013 dotyczące leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [61];
- ⊕ Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii wydane przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP) w Warszawie, pod red. dr. n. med. Janusza Medera w 2011 roku dotyczące leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [49];
- ⊕ Zalecenia wydane przez zespół ekspertów pod kierownictwem dr n. med. Elżbiety Senkus-Konefki z roku 2007 r. dotyczące leczenia chorych na raka gruczołu krokowego [66].

W dokumencie opracowanym przez zespół ekspertów pod kierownictwem dr n. med. Elżbiety Senkus-Konefki „Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego – konferencja okrągłego stołu ” z 2007 r., przedstawiono aktualne w chwili wydania standardy postępowania w RGK. Wśród metod leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wymienia się terapie o charakterze **paliatywnym** tj. **radioterapię** i **radioizotopy**, **leczenie przeciwbólowe**, **bisfosfoniany**, **kortykosteroidy** oraz **chemioterapię**.

Według opinii ekspertów chemioterapia powinna być rozważona w przypadku braku korzyści ze stosowania u chorych innych metod leczenia paliatywnego. Jej podanie powinno być ograniczone do chorych z dobrym stanem sprawności i bez poważnych obciążeń w obrębie układu krążenia, nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

Chemioterapia z udziałem konwencjonalnych leków skutkuje obniżeniem stężenia PSA i zmniejszeniem nasilenia bólu, ale nie wpływa na czas przeżycia chorych. Standardowym schematem chemioterapii jest mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem. W badaniach klinicznych wykazano wpływ schematu na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji w porównaniu z podaniem prednizonu w monoterapii, jednak w związku z istnieniem u chorych schorzeń współistniejących, tolerancja tego leku często jest niekorzystna. Należy podkreślić, że obecnie mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem nie jest standardowym postępowaniem.

---

---

Docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> wykazał w badaniach klinicznych wpływ na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia oraz istotnie statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu. Jednak bezpieczeństwo stosowania docetakselu wykazane w badaniach klinicznych okazało się niekorzystne w porównaniu do mitoksantronu. Ponieważ terapia docetakselem wiąże się z występowaniem powikłań zakrzepowo-zatorowych i sercowo-naczyniowych, lek ten, w przeciwieństwie do mitoksantronu, należy stosować wyłącznie u chorych bez obciążeń ze strony układu krążenia oraz współistniejących czynników ryzyka rozwoju neurotoksyczności.

Zgodnie z zaleceniami PUO z roku 2013 u chorych, u których doszło do uniezależnienia się nowotworu od androgenów (oporności na kastrację), stosuje się leczenie z wykorzystaniem **paliatywnej chemioterapii, leków hormonalnych nowej generacji i/lub radioterapii**. W przypadku powikłań zaawansowanego RGK podejmuje się **leczenie objawowe**. Szczegółowa charakterystyka metod leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w Polsce została przedstawiona poniżej.

### **Radioterapia paliatywna**

Radioterapię paliatywną stosuje się u chorych na raka gruczołu krokowego zwykle, aby zmniejszyć dolegliwości związane ze zmianami przerzutowymi w kościach. Wykorzystuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi lub systemowe podanie radioizotopu (stront 89). Leczenia strontem nie powinno się stosować przed planowaną paliatywną chemioterapią. W przypadku ognisk osteosklerotycznych można natomiast wykorzystać brachyterapię systemową (w monoterapii lub w skojarzeniu z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi). U chorych z przerzutami ograniczonymi do kości w przebiegu raka opornego na kastrację, u których występują objawy, stosuje się dichlorek radu-223 wpływający na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz opóźnienie wystąpienia powikłań kostnych w porównaniu z placebo.

---

---

## Chemioterapia paliatywna

Stosowana jest wyłącznie u chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. **Przyjętą zasadą jest kontynuacja w trakcie chemioterapii wcześniej rozpoczętej ablacyjnej hormonoterapii analogiem gonadoliberyny.**

W Europie są dostępne 2 leki o udowodnionej skuteczności stosowane na tym etapie leczenia:

- ⊗ mitoksantron w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> i.v., co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 2 x 5 mg p.o. na stałe;
- ⊗ docetaksel w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> i.v., co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem w dawce 2 x 5 mg p.o. na stałe.

Celem paliatywnej chemioterapii jest wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).

Mitoksantron 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 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 mies.). Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia przerzutowego i opornego na kastrację raka gruczołu krokowego – o ile nie występuje progresja, podaje się zwykle nie więcej niż 6-8 cykli co 3 tygodnie. Leczenie docetakselem jest stosunkowo dobrze tolerowane.

## Nowe leki o działaniu hormonalnym

Octan abirateronu – inhibitor CYP17 (enzymu biorącego udział w syntezie androgenów) porównywany był z placebo u chorych na bezobjawowego lub skąpoobjawowego, przerzutowego CRPC, nieleczonych wcześniej docetakselem. Odnotowano, że wpływa on na wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o 5,2 miesiąca (wynik nie był jednak znamienny statystycznie). Lek był dobrze tolerowany oraz poprawiał jakość życia.

---

W chwili wydania wytycznych badanie dla enzalutamidu (antyandrogeny nowej generacji, blokującego receptor antyandrogenowy i hamującego jego przemieszczanie się do jądra komórkowego i interakcję z DNA<sup>11</sup>) u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią nie było jeszcze opublikowane, w związku z czym wytyczne nie obejmują tego leku.

### Zapobieganie powikłaniom kostnym

Kwas zoledronowy stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tyg. u chorych na CRPC z przerzutami do kości i progresją ocenianą na podstawie stężenia PSA (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym hormonalnie) opóźnia wystąpienie powikłań kostnych (głównie złamań patologicznych i złamań kręgow). Lek ten nie może jednak być stosowany u chorych z niewydolnością nerek.

Denosumab stosuje się podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie. W porównaniu z zoledronianem wydłuża czas do wystąpienia powikłań kostnych (mediana 21 vs 17 mies.). U chorych przyjmujących denosumab częściej jednak niż u chorych leczonych zoledronianem występuje hipokalcemia (13% vs 6%).

W dokumencie wydanym przez CMKP wskazano następujące zalecenia (pochodzące z wytycznych EAU z 2010 roku):

Chorzy na CRPC powinni być konsultowani i leczeni w zespole wielodyscyplinarnym oraz należy ich zachęcać do udziału w badaniach klinicznych.

Chorych na CRPC bez udokumentowanych przerzutów należy leczyć w ramach badań klinicznych oraz nie zaleca się u tych chorych rutynowej chemioterapii. U chorych ze stężeniem z PSA < 2,0 ng/ml, nie należy stosować chemioterapii (poziom rekomendacji 2).

Należy przedyskutować z chorym potencjalne korzyści i powikłania wynikające z zastosowania chemioterapii. Standardowym leczeniem wydłużającym przeżycie chorych z przerzutowym CRPC jest chemioterapia docetakselem podawanym w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (poziom rekomendacji 1). U chorych z CRPC z objawami bólowymi wskutek choroby

---

<sup>11</sup>ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy

---

---

przerzutowej do kości można stosować paliatywną chemioterapię docetakselem lub mitoksantronem z prednizonem lub hydrokortyzonem.

U chorych z przerzutami do kości należy stosować się bisfosfoniary (kwas zoledronowy zmniejsza liczbę powikłań kostnych) (poziom rekomendacji 1). Rekomendowane jest także podanie ok. 10-12 cykli docetakselu do progresji lub nietolerancji.

### **3.9.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii raka gruczołu krokowego**

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii, przeszukano stronę internetową AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji).

Odnaleziono 1 dokument wydany przez Prezesa AOTMiT oraz 1 dokument wydany przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊗ *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 niestandardowej [3];*
  - ⊗ *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: „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” [4].*
-



Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie wnioskowanego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych wchodzących w skład programu chemioterapii niestandardowej. Mimo że dla ocenianej technologii dotychczasowe wyniki randomizowanego badania klinicznego, wykorzystanego w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej, w większości punktów końcowych posiadają udokumentowaną skuteczność, a występujące różnice są istotne statystycznie (jedynie dla przeżycia całkowitego nie ma danych ostatecznych), wnioskowanie odnośnie finansowania jej ze środków publicznych wydaje się przedwczesne – badanie nie zostało dotychczas ukończone, a zastosowany w badaniu komparator to placebo.

Co więcej, ocenę skuteczności octanu abirateronu oparto w dużej części na drugorzędowych punktach końcowych (przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby, progresja PSA), które nie posiadają dla chorego wartości istotnej klinicznie, a wykazany pozytywny trend w stosunku do wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną, nie może stanowić wiarygodnej podstawy do podjęcia finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Jednocześnie profil bezpieczeństwa octanu abirateronu w stosunku do korzyści zdrowotnych nie jest zadowalający (wykazano znamienne statystycznie zwiększenie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzącego do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, nadciśnienia we wszystkich stopniach toksyczności i in.).

### 3.9.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych<sup>12</sup>. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (12.2).

[Redacted content]

<sup>12</sup> [Redacted content]

13.

## 4. Interwencja – enzalutamid

Charakterystyka enzalutamidu została przedstawiona w oparciu o *ChPL*<sup>14</sup> *Xtandi*® [11].

Produkt leczniczy Xtandi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 czerwca 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Astellas Pharma Europe B.V. Produkt leczniczy Xtandi® dostępny jest w postaci kapsułek miękkich. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu.

Dla enzalutamidu nie przydzielono jeszcze grupy farmakoterapeutycznej oraz kodu według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC).

### 4.1. Działanie leku

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje

13

<sup>14</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

---

przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku gruczołu krokowego opornym na leczenie deprivacją androgenów. Enzalutamid zmniejsza wzrost komórek raka gruczołu krokowego, mogąc powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych.

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Xtandi® jest obecnie wskazany w:

- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów, i u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana;
- leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas leczenia docetakselem lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby.

## 4.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie enzalutamidu uwzględniono jedynie dla populacji docelowej.

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.

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.

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  $\leq 2$ . Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg).

---

---

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

#### Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli jednak 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 przyjmowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8.

#### Osoby starsze

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób starszych.

#### 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).

#### Zaburzenia czynności nerek

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

## **5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów**

Aktualną praktykę kliniczną dotyczącą leczenia raka gruczołu krokowego określono na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji, a także na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych (Załącznik 12.2).

---



[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono szczegółowe wskazania dla poszczególnych opcji.

Zarówno w odnalezionych wytycznych, [Redacted] w przypadku bolesnych przerzutów do kości zaleca się rozważenie zastosowania radioterapii lub radionuklidów (np. stront, samar). U chorych, u których występują przerzuty do kości dające objawy, rekomendowane jest podanie radu-223. Stront-89 może być podany w przypadku licznych bolesnych przerzutów do kości (jednak nie jest rekomendowany jako leczenie standardowe).

Według większości odnalezionych wytycznych u chorych na przerzutowego CRPC z przerzutami do kości można zastosować leczenie denosumabem lub kwasem zoledronowym w celu zapobiegania powikłaniom kostnym. Podanie bisfosfonianów ma na celu zmniejszenie nasilenia bólu, jeśli inne terapie są nieskuteczne. Zaleca się także stosowanie suplementacji wapniem i witaminą D.

Wśród innych terapii wymienionych przez wytyczne [Redacted] należy wymienić ketokonazol i kortykosteroidy. Jednak wskazana w wytycznych siła rekomendacji

dotycząca stosowania tych leków jest niska, a ponadto leki te nie wykazują wpływu na czas przeżycia i jakość życia. Chorym zaleca się także udział w badaniach klinicznych.

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [5] 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.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [39] 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) [43] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Opcje terapeutyczne stosowane w ramach leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, u chorych u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, zidentyfikowane na podstawie analizy polskich i zagranicznych wytycznych i rekomendacji oraz [REDACTED]

- ⊕ **octan abirateronu;**
- ⊕ **sipuleucel-T;**
- ⊕ **bikalutamid oraz flutamid;**
- ⊕ **BSC** (radioterapia, radioizotopy radioaktywne, leki przeciwbólowe, kortykosteroidy, bisfosfoniary, obserwacja).

Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.* [30] określono finansowane ze środków publicznych w Polsce opcje terapeutyczne stosowane w opisywanym wskazaniu.

Octan abirateronu jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, do którego kwalifikują się chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. W związku z tym nie stanowi on refundowanej technologii opcjonalnej w analizowanej populacji docelowej. [REDACTED]

Sipuleucel-T został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej we wskazaniu leczenie bezobjawowego lub skąpoobjawowego opornego na kastrację przerzutowego (poza układ trzewny) raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, u których nie ma wskazań klinicznych do chemioterapii. Lek ten nie może stanowić komparatora dla enzalutamidu w analizowanej populacji, ponieważ nie jest refundowany [REDACTED]

Część wytycznych oraz [REDACTED] także na zastosowanie antyandrogenów (flutamid, bicalutamid). Należy jednak podkreślić, że siła rekomendacji dotyczących tych leków jest słaba, a dodatkowo nie wykazano ich wpływu na czas przeżycia. Co więcej, ekspert kliniczny biorący udział w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez AOTMiT<sup>16</sup> [2] wskazał, że manipulacje hormonalne, mimo że są stosowane, nie są postępowaniem standardowym i nie ma dowodów naukowych potwierdzających zasadność ich podawania. Fakt ten potwierdzony jest także w uchwale Federal Joint Committee<sup>17</sup> [19], oceniającej octan abirateronu we wskazaniu identycznym co wnioskowane. W dokumencie tym wskazano, że stosowanie maksymalnej blokady androgenowej wraz z niesteroidowym antyandrogenem należy dokładnie rozważyć ze względu na jej większą toksyczność w porównaniu ze standardową ADT (kastracja z wykorzystaniem analogów LHRH lub antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropinę bądź kastracja chirurgiczna). Dodatkowo, korzyść związana z wydłużeniem czasu przeżycia jest nieznaczna. Należy przy tym podkreślić, że leczenie przerzutowego CRPC ma przede wszystkim charakter paliatywny, dlatego kluczowe są przede wszystkim zachowanie jak najlepszej jakości życia oraz kontrola objawów.

<sup>16</sup> Raport Nr: AOTM-OT-431-6/2013 ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

<sup>17</sup> dokument pochodzący z prawodawstwa niemieckiego



[REDACTED]

Na podstawie przeprowadzonej analizy, należy uznać, że nie istnieje odpowiedni aktywny komparator dla enzalutamidu w populacji docelowej. W związku z powyższym komparatorem dla enzalutamidu we wnioskowanym wskazaniu, najlepiej odzwierciedlającym praktykę kliniczną, są leki stosowane w ramach **BSC**. Słuszność wyboru BSC jako komparatora do analizy klinicznej potwierdza także raport AOTMiT [2] oraz uchwała Federal Joint Committee [19] oceniająca octan abirateronu w analogicznym wskazaniu, w którym lek ten porównywano z BSC utożsamianym w badaniu z PLC.

## 6.1. Najlepsze leczenie wspomagające

[REDACTED]

**Tabela**  
**Charakterystyka opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w ramach BSC**

5.

| Leczenie stosowane w ramach BSC                      | Opis  | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób podawania  |
|--|---|--|---|--|
| Radioterapia (w tym radioterapia paliatywna) [7, 61] | W ramach radioterapii paliatywnej stosuje się napromienianie wiązkami zewnętrznymi. | W radioterapii najczęściej stosowane jest promieniowanie rentgenowskie, będące rodzajem promieniowania elektromagnetycznego. Wysoka częstotliwość fal powoduje jonizację w tkankach. Strukturą szczególnie podatną na uszkodzenia w wyniku jonizacji jest DNA jądra komórkowego. Celem radioterapii jest uszkodzenie DNA komórek nowotworu w wyniku efektu bezpośredniego oraz pośredniego. Konsekwencją tego jest utrata zdolności komórki do nieograniczonych podziałów. Zahamowanie podziałów komórek guza jest ostatecznym celem radioterapii. | Radioterapię paliatywną stosuje się u chorych na raka gruczołu krokowego zwykle, aby zmniejszyć dolegliwości związane ze zmianami przerzutowymi w kościach. | W leczeniu paliatywnym stosuje się dawki radioterapii zależne od sytuacji klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jednorazowo 8 Gy (w przypadku silnych dolegliwości bólowych u chorych w upośledzonym stanie ogólnym);</li> <li>⊗ 20 Gy w 4-5 frakcjach;</li> <li>⊗ 30 Gy w 10 frakcjach.</li> </ul> U chorych z wieloogniskowymi przerzutami, objawami choroby i krótkim przewidywanym czasem przeżycia, czasem stosuje się napromienianie połowy ciała (jednorazowa dawka 6-8 Gy). |

|                                      |   |   |   |  |
|--------------------------------------|---|---|---|--|
| <p>Izotopy radioaktywne [11, 14]</p> | <p>Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej [31], w leczeniu dolegliwości bólowych wywołanych przez zmiany przerzutowe do układu kostnego do obrotu dopuszczono dwa izotopy radioaktywne tj. stront-89 (występujący pod nazwą handlową <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> POLATOM®) oraz samar-153 (występujący pod nazwą handlową Quadramet®).</p> <p>Produkt leczniczy Quadramet® (podmiot odpowiedzialny CIS bio international) dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jeden ml roztworu zawiera leksydranam pentasodowy samaru o aktywności promieniotwórczej 1,3 GBq w dniu odniesienia (co odpowiada 20-80 µg/ml samaru na fiolkę).</p> <p>Produkt leczniczy <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> POLATOM® (podmiot odpowiedzialny Narodowe Centrum Badań Jądrowych) również dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań. Jeden ml roztworu zawiera stront o aktywności promieniotwórczej 37,5 MBq.</p> | <p>Samar-153 emituje cząstki beta o średniej energii oraz fotony gamma widoczne w badaniach obrazowych i posiada okres połowicznego rozpadu 46,3 godziny (1,93 dnia).</p> <p>Izotop strontu również wykazuje działanie promieniotwórcze. Leczenie strontem-89 powoduje znaczne zmniejszenie bólu u około 80% chorych, w tym całkowity zanik bólu obserwuje się u około 20% poddanych terapii.</p> | <p>Produkt leczniczy Quadramet® wskazany w zwalczaniu bólów kostnych u chorych z mnogimi bolesnymi osteoblastycznymi ogniskami przerzutowymi, które w badaniu scyntygraficznym kości gromadzą bisfosfoniany znakowane technetem (<sup>99m</sup>Tc). Obecność przerzutów osteoblastycznych wychwytyjących bisfosfoniany znakowane technetem (<sup>99m</sup>Tc), należy potwierdzić przed rozpoczęciem terapii.</p> <p>Produkt leczniczy <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> POLATOM® wskazany jest do paliatywnego leczenia bolesnych przerzutów nowotworowych z gruczołu krokowego i gruczołu piersiowego do układu kostnego. Terapia chlorkiem strontu <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> powinna być poprzedzona badaniem scyntygraficznym układu kostnego. Najczęściej wskazaniem do terapii chlorkiem strontu <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> jest występowanie mnogich, rozsianych przerzutów nowotworowych u chorych poddawanych wcześniej terapii konwencjonalnej</p> | <p>Zalecana dawka preparatu Quadramet® wynosi 37 MBq na kg masy ciała. Powtórne podanie preparatu należy uzależnić od indywidualnej odpowiedzi chorego na wcześniejsze leczenie i od objawów klinicznych. Należy przestrzegać zachowania minimalnego odstępu 8 tygodni pomiędzy kolejnym wstrzyknięciem, z uwzględnieniem powrotu do prawidłowej funkcji szpiku kostnego.</p> <p>Produkt leczniczy <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> POLATOM® podawany jest choremu w jednorazowej iniekcji dożylniej, w dawce odpowiadającej aktywności 150 MBq (4 mCi) w objętości około 4 ml roztworu. W razie nawracającego bólu dopuszcza się podanie kolejnej porcji leku radiofarmaceutycznego w czasie nie krótszym niż 3 miesiące od podania poprzedniej dawki tak, aby zmniejszyć ryzyko kumulacji działania mielotoksycznego.</p> |
|--------------------------------------|---|---|---|--|

| Leczenie stosowane w ramach BSC | Opis   | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób podawania   |
|---------------------------------|--|---|--|---|
|                                 |  |   | (chemioterapia, hormonoterapia, leczenie środkami narkotycznymi), u których nie uzyskano odpowiedzi przeciwbólowej.                      |   |
| Leki przeciwbólowe [9]          | <p>Wśród leków przeciwbólowych, stosowanych w leczeniu bólu nowotworowego, finansowanych ze środków publicznych w Polsce znajdują się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ opioidowe leki przeciwbólowe (buprenorfina, dihydrokodeina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon, oksykodon w skojarzeniu z naloksonem, tramadol i tramadol w skojarzeniu z paracetamolem);</li> <li>⊗ niesteroidowe leki przeciwbólowe (diklofenak, ketoprofen).</li> </ul> <p>Przykładowym opioidowym lekiem przeciwbólowym finansowanym ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym silne bóle nowotworowe jest dihydrokodeina. Dostępna jest ona w Polsce pod nazwą handlową DHC Continus®. Produkt leczniczy DHC Continus® (podmiot odpowiedzialny: Norpharma A/S) dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60, 90 lub 120 mg winianu dihydrokodeiny.</p> <p>Według klasyfikacji ATC dihydrokodeina należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwbólowe o kodzie ATC: N 02 AA 08.</p> | <p>Dihydrokodeina jest półsyntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym o działaniu słabszym niż morfina. Działa ona na receptory opioidowe w mózgu, zmniejszając wrażliwość chorego na ból oraz wzmacniając odporność psychiczną na ból poprzez zmniejszenie lęku związanego z odczuwaniem bólu.</p> | <p>Produkt leczniczy DHC Continus® wskazany jest w zwalczaniu silnych bólów nowotworowych oraz bólów przewlekłych o innej etiologii.</p> | <p>Zalecane dawkowanie produktu DHC Continus® to 1 tabletkę co 12 godzin. Tabletkę należy połknąć w całości, nie rozgryzać.</p> |

| Leczenie stosowane w ramach BSC | Opis   | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób podawania  |
|---------------------------------|--|---|---|--|
| Kortykosteroidy [10]            | <p>Deksametazon jest finansowany w Polsce we wskazaniu pozarejestacyjnym obejmującym leczenie wspomagające w terapii nowotworów złośliwych. Dostępny jest on w Polsce pod nazwą handlową Pabi-Dexamethason®.</p> <p>Produkt leczniczy Pabi-Dexamethason® (podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.) dostępny jest w postaci tabletek, zawierających 500 µg lub 1 mg deksametazonu.</p> <p>Według klasyfikacji ATC deksametazon należy do grupy farmakoterapeutycznej: glikokortykosteroidy o kodzie ATC: H 02 AB.</p> | <p>Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Działa około 7,5 razy silniej przeciwzapalnie niż prednizon. Silnie hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.</p> | <p>Wskazanie rejestracyjne dla deksametazonu obejmuje choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, a także zastosowanie pomocnicze w kontroli obrzęku mózgu.</p> | <p>Według wskazania eksperta klinicznego deksametazon stosuje się w analizowanej populacji chorych w dawce 1 mg/dobę (podanie ciągłe).</p> |

| Leczenie stosowane w ramach BSC      | Opis   | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób podawania   |
|--------------------------------------|--|---|---|---|
| <p><b>Bisfosfoniany</b><br/>[13]</p> | <p>W grupie bisfosfonianów, lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w przypadku prewencji powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, jest kwas zoledronowy. Dostępny jest on m.in. pod nazwą handlową Zoledronic acid Fresenius Kabi®. Produkt leczniczy Zoledronic acid Fresenius Kabi® (podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.) dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka (5 ml koncentratu) zawiera 4 mg kwasu zoledronowego.</p> <p>Według klasyfikacji ATC kwas zoledronowy należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, bisfosfoniany o kodzie ATC: M 05 BA 08.</p> | <p>Kwas zoledronowy jest inhibitorem resorpcji kości przez osteoklasty. Selektywne działanie bisfosfonianów na tkankę kostną wynika z ich dużego powinowactwa do zmineralizowanej kości. Dokładny mechanizm prowadzący do zaburzenia aktywności osteoklastów pozostaje nadal niewyjaśniony.</p> <p>Poza silnym działaniem hamującym resorpcję kości, kwas zoledronowy ma także liczne właściwości przeciwnowotworowe, które mogą wpływać na jego ogólną skuteczność w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości.</p> | <p>Produkt leczniczy Zoledronic acid Fresenius Kabi® jest obecnie wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową) u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości;</li> <li>⊕ w leczeniu hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową u dorosłych chorych.</li> </ul> | <p>Zalecana dawka w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym z zajęciem kości wynosi 4 mg kwasu zoledronowego co 3-4 tygodnie.</p> <p>Chorzy powinni także otrzymywać doustną suplementację preparatami wapnia w ilości 500 mg/dobę oraz witaminą D w ilości 400 j.m./dobę.</p> <p>Produkt leczniczy Zoledronic acid Fresenius Kabi® należy podawać w pojedynczej infuzji dożylną trwającej co najmniej 20 minut.</p> |

Źródło: opracowanie własne

## 7. Analiza systemu refundacji

### 7.1. 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 stycznia 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [30].

### 7.2. Sposób finansowania leków stosowanych w ramach najlepszego leczenia wspomagającego

Radioterapia finansowana jest w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Zgodnie z zarządzeniem nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [45], procedura 92.223 Teleradioterapia paliatywna — promieniowanie X jest refundowane w ramach świadczenia „Teleradioterapia paliatywna<sup>18</sup>”, obejmującego cały cykl leczenia.

Leczenie z zastosowaniem izotopów radioaktywnych również jest finansowane w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów. Terapia z udziałem strontu jest finansowana w ramach świadczenia „Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości — <sup>89</sup>Sr<sup>19</sup>”, obejmującego cały proces leczenia. Natomiast leczenie z wykorzystaniem samaru jest

<sup>18</sup> wartość punktowa: 52

<sup>19</sup> wartość punktowa: 48

finansowane w ramach świadczenia „Leczenie przeciwbólowe radioizotopami zmian przerzutowych do kości —  $^{153}\text{Sr}^{20}$ ”, również obejmującego cały proces leczenia.

Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych kwas zoledronowy* jest refundowany:

- ⊕ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w prewencji powikłań kostnych u chorych z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym);
- ⊕ w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w przypadku: prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości (Załącznik C.68.a.: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym);
- ⊕ we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (Załącznik C.68.b.: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

W grupie kortykosteroidów, zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* deksametazon jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym obejmującym leczenie wspomagające w terapii nowotworów złośliwych. (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym)

W grupie leków przeciwbólowych w *Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* (Załącznik A1: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem



---

klinicznym), wskazane w leczeniu bólu w przebiegu chorób nowotworowych są następujące leki:

- ⊕ opioidowe leki p/bólowe: (buprenofina, dihydrokodeina, fentanyl, metadon, morfina, oksykodon w skojarzeniu z naloksonem, oksykodon, tramadol, tramadol w skojarzeniu z paracetamolem)
  - ⊕ niesteroidowe leki przeciwzapalne: (diklofenak, ketoprofen).
-

---

## 8. Przegląd systematyczny

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 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 w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

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* (URPLWMiPB).

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

### 8.1. 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 rozdziale 8.2.2 i 8.3.2.

---

---

## 8.2. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 8.2.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz interwencji badanej (enzalutamid). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. 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.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key word*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez nich dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

---

## 8.2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>21</sup> z metaanalizą lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [39]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi*<sup>22</sup>;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

### Kryteria wykluczenia badań:

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

---

<sup>21</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [16]. 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

<sup>22</sup> zalecana dawka produktu Xtandi® wynosi 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej

### 8.2.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>23</sup>) odnaleziono 50 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono 6 publikacji.

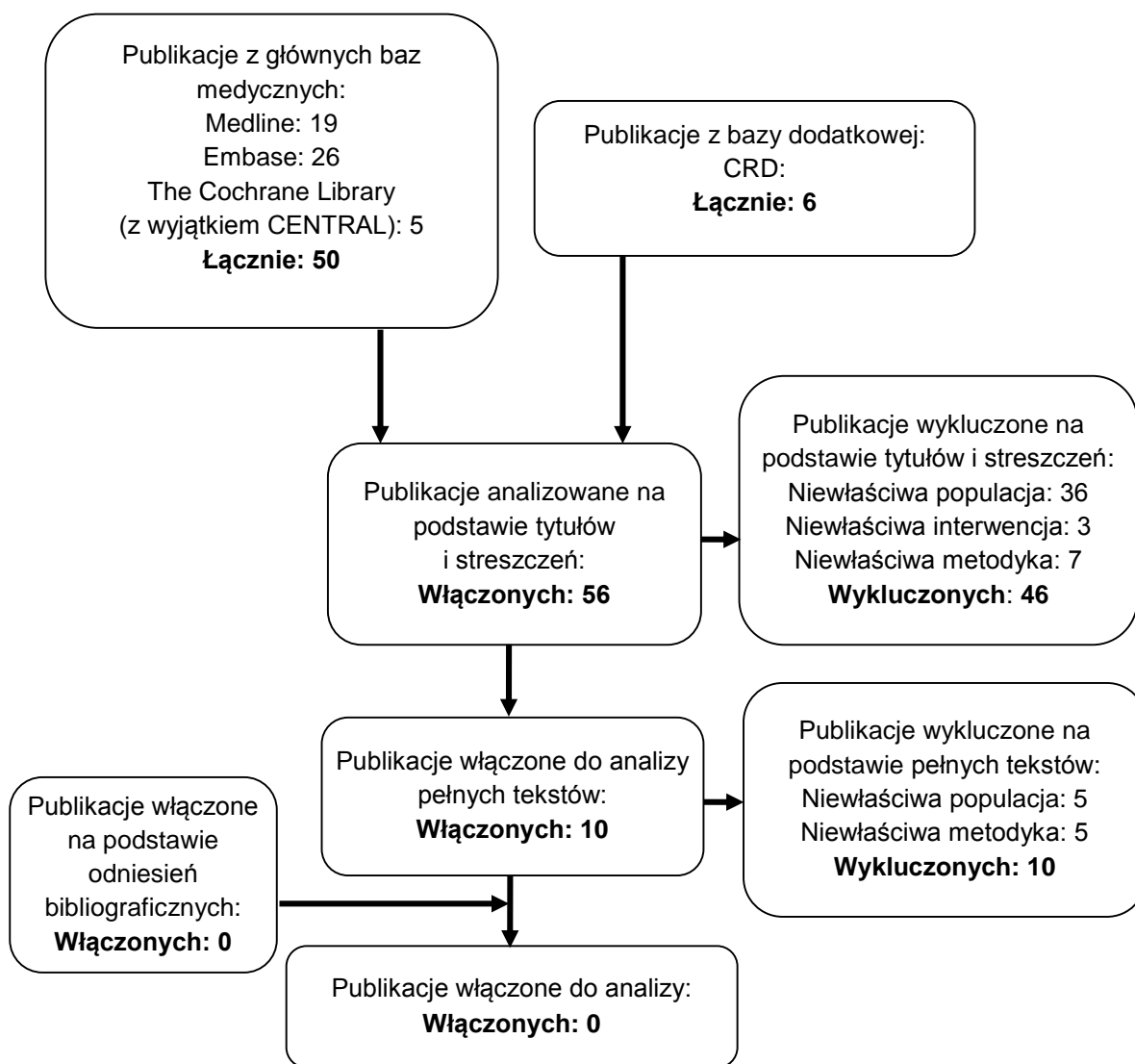
W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 8.2.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Ponieważ w niniejszej analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>24</sup> (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 12.9.

<sup>23</sup> uwzględniono publikacje z zakładki: Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments

<sup>24</sup> 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 [37]

---

## 8.3. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 8.3.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz interwencji badanej (enzalutamid). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora, aby zwiększyć czułość strategii. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co również zwiększało czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti, ot, ab, kw (w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano deskryptor tn, a w odniesieniu do metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLWMIPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla enzalutamidu w populacji docelowej oraz zastosowano czułą strategię wykorzystującą jedynie nazwę substancji czynnej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu z BSC.

---

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.6.

### 8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane 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, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi®*;
- ⊕ **komparator:** najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊕ **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;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), publikacje w językach:



polskim, angielskim, niemieckim, francuskim; badania opublikowane w postaci pełnotekstowej<sup>25</sup>.

#### Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy stosujący wcześniej chemioterapię;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. inne dawkowanie leku;
- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony;
- ⊕ **punkty końcowe:** nie dotyczy<sup>26</sup>;
- ⊕ **metodyka:** badania wtórne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania jednoramienne, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa, należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania, nie definiowano kryteriów włączenia/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.

---

<sup>25</sup> wyjątek stanowiły abstrakty konferencyjne do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy

<sup>26</sup> 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 farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

---

### Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

- ⊕ **populacja:** dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie;
- ⊕ **interwencja:** enzalutamid p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi®*;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej.

### Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych uwzględnianych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa:

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

### 8.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library<sup>27</sup>) odnaleziono 971 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 21 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 266 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMiPB, w której nie odnaleziono publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 niezakończone jeszcze badanie eksperymentalne porównujące enzalutamid z placebo (które można utożsamić z BSC) tj. badanie *PREVAIL* [69] (publikacja *Beer 2014* wraz z załącznikiem oraz protokołem) oraz 5 abstraktów konferencyjnych zawierających dodatkowe wyniki tego badania (*Armstrong 2014* [68], *Beer 2014a* [70], *Evans 2014* [72], *Saad 2014* [74] i *Tombal 2014* [75]).

Dodatkowo na podstawie odniesień bibliograficznych włączono także abstrakt konferencyjny *Higano 2014* [73] oraz publikację *EMA 2014* [71]), w których przedstawiono dodatkowe dane dla badania *PREVAIL*. Ze względu na niewielką ilość danych dotyczących bezpieczeństwa w publikacji głównej do badania *PREVAIL*, postanowiono przedstawić dodatkowe dane z *EMA 2014* w ramach głównej analizy bezpieczeństwa. Dodatkowo należy wskazać, że publikacje odnalezione na stronie EMA należy, zgodnie *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, uwzględniać w ocenie bezpieczeństwa, nie zaś w ocenie skuteczności. Dane dotyczące skuteczności zaprezentowano jednak jedynie w Załączniku 12.8, ponieważ oceniane kategorie punktów końcowych w *EMA 2014* uwzględniono uprzednio w publikacji głównej badania *PREVAIL*. W związku z tym potraktowano te dane jedynie jako uzupełnienie wyników analizy głównej.

<sup>27</sup> uwzględniono publikacje jedynie z bazy CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIPB odnaleziono 2 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. *FDA 2014* [79] oraz *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi®* [78].

Dodatkowo na stronie EMA odnaleziono 2 dokumenty stanowiące podsumowanie raportów *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*<sup>28</sup> [33, 34], w których wymieniono ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni oraz ból pleców jako zdarzenia oceniane w czasie prac komitetu. Komitet zarekomendował zamieszczenie informacji o tych zdarzeniach w ChPL. W związku z tym, że zdarzenia te zostały uwzględnione w ChPL<sup>29</sup>, odnalezione dokumenty nie zostały włączone do niniejszej analizy.

Ponadto od Zamawiającego otrzymano 2 dodatkowe publikacje do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, tj. okresową ocenę bezpieczeństwa (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) z 2014 roku (*PSUR 2014, PSUR 2014a*) [76, 77].

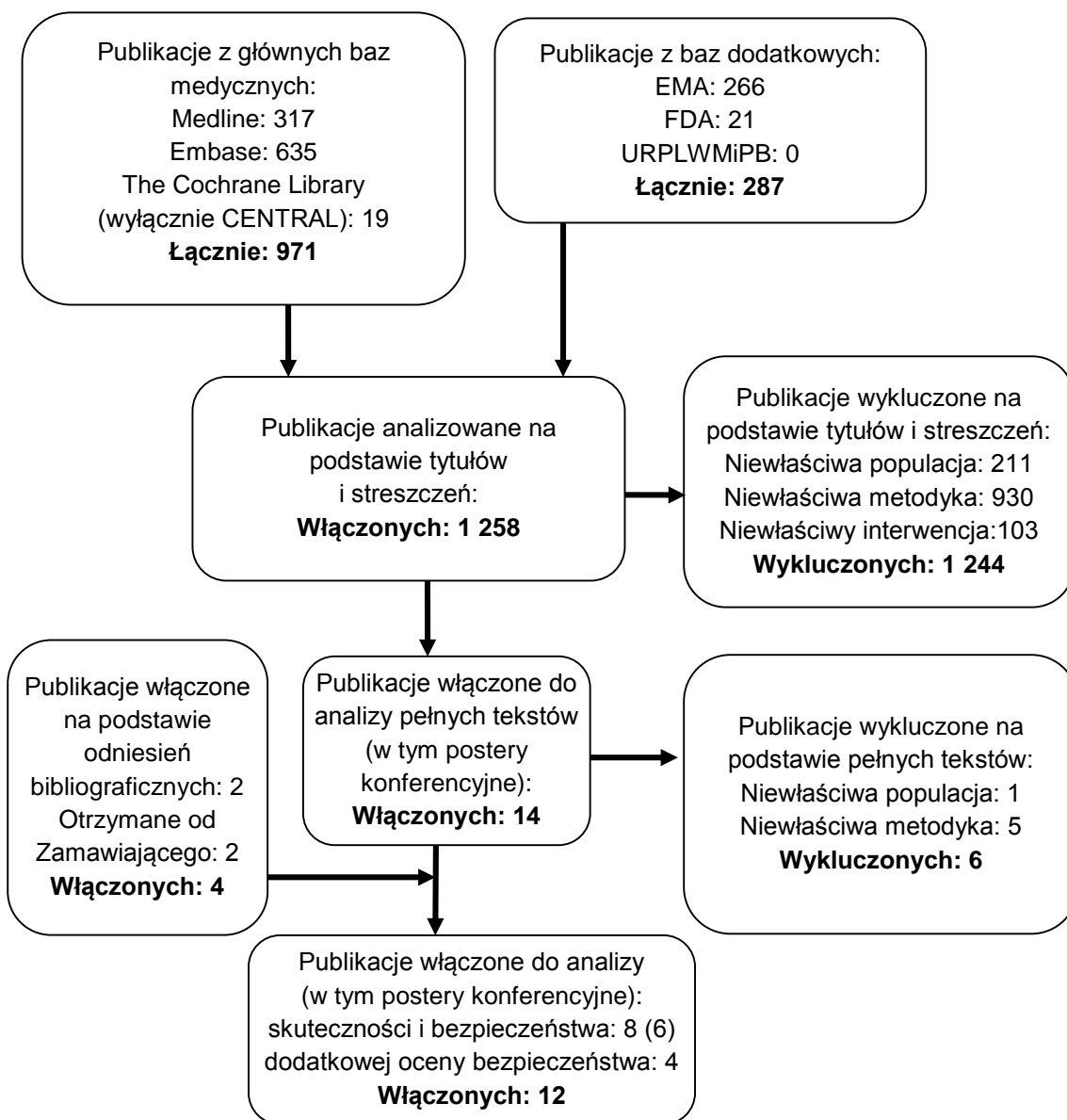
W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 badania kliniczne dla enzalutamidu w analizowanej populacji chorych (trwające, po zakończeniu fazy rekrutacji chorych oraz badanie w fazie rekrutacji chorych). Badania przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.3. Jednym z badań jest badanie *PREVAIL*, włączone do niniejszej analizy.

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 12.9.

<sup>28</sup> Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

<sup>29</sup> dodatkowa ocena bezpieczeństwa w analizie została wykonana m.in. na podstawie ChPL

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [37]

## 8.4. Ocena jakości badań

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [26]. Wzór skali zamieszczono załączniku 12.10 (Tabela 61).

Dodatkowo jakość danych w badaniu oraz wagę punktów końcowych oceniono w skali GRADE<sup>30</sup> [23]. Wzór skali zamieszczono załączniku 12.10 (Tabela 61).

## 8.5. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu w porównaniu z BSC porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. liczba chorych, u których odnotowano progresję choroby na podstawie badania radiograficznego) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. *hazard ratio*) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

W przypadku gdy parametr RD jest istotny statystycznie (**IS**)<sup>31</sup> zasadnym jest obliczenie parametru **NNT**<sup>32</sup> lub, w przypadku wyników niekorzystnych, parametru **NNH**<sup>33</sup>. Zgodnie z definicją parametrów NNT i NNH, zawsze należy odnieść uzyskaną wartość do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonej interwencji. W badaniu *PREVAIL* odnotowano znaczne różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej, w związku z czym wiarygodność uzyskanych obliczeń dla parametrów NNT i NNH pozostaje dyskusyjna [42]. W związku z

<sup>30</sup> ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

<sup>31</sup> Do oceny istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

<sup>32</sup> 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

<sup>33</sup> 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

powyższym zdecydowano o odstąpieniu od obliczania tych parametrów w niniejszej analizie. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia a nie okres obserwacji, ponadto chorzy w obu grupach po progresji choroby mogli stosować inne rodzaje terapii, a w grupie BSC progresja występowała znacznie wcześniej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki dla tych parametrów.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

| Parametr | Kiedy liczony   | Interpretacja  |
|----------|---|--|
| HR       | Nieobliczany, podany w badaniu  | Interpretacja zbliżona do RR (prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej). Parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji |
| OR       | Dla wyników o charakterze dychotomicznym  | Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej   |
| Peto OR  | 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   |

Zródło: opracowanie własne

## 8.6. Włączone badania pierwotne

### 8.6.1. Charakterystyka włączonego badania pierwotnego

Do analizy włączono 1 badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie porównujące enzalutamid z BSC tj. badanie *PREVAIL* (publikacja *Beer 2014*) [69] oraz 6 abstraktów konferencyjnych zawierających dodatkowe wyniki do tego badania (*Armstrong 2014* [68], *Beer 2014a* [70], *Evans 2014* [72], *Higano 2014* [73], *Saad 2014* [74] i *Tombal 2014* [75]) oraz publikację *EMA 2014* [71].

---

Badanie *PREVAIL* zaklasyfikowano do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *PREVAIL* miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad, przyznając 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Jest to badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe oraz międzynarodowe. Randomizację przeprowadzono przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej (ang. *interactive voice/web recognition service*) chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie ośrodka badawczego. W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, personel medyczny oraz osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania.

W badaniu *PREVAIL* utracono 1288 (75,0%) z 1717 zrandomizowanych chorych, przy czym w grupie przyjmującej ENZ 505 (57,9%) z 872 chorych, natomiast w grupie BSC 783 (92,7%) z 845 chorych.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, natomiast w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla chorych, którzy nie otrzymali przydzielonej interwencji.

Kwalifikacja chorych do badania trwała od września 2010 r. do września 2012 r. Punkt odcięcia danych miał miejsce we wrześniu 2013 r. W badaniu określono, że przedstawione wyniki analizowano do tej daty, o ile nie wskazano inaczej. Dla każdego z punktów końcowych podano zróżnicowane mediany okresów obserwacji. W przypadku odpowiedzi na leczenie nie podano mediany okresów obserwacji, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych, przedstawione w publikacji *PREVAIL* (tj. ok. 22 miesięcy).

Dodatkowo należy wskazać, że okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie stosującej ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie stosującej BSC, natomiast mediana okresu raportowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 17,1 miesiąca w grupie ENZ, a w grupie BSC – 5,4 miesiąca.

---



W czasie trwania badania u wszystkich chorych dodatkowo stosowano terapię obniżającą poziom androgenów, tj. kastrację operacyjną (dwustronne wycięcie jąder) lub leczenie agonistą/antagonistą gonadoliberyny. Dopuszczono stosowanie radioterapii, szczepionek, bisfosfonianów, transfuzji krwi, czynnika wzrostu lub innych czynników stabilizujących układ kostny, standardowej terapii sterydami (prednizon lub jego analog) czy leczenia przeciwbólowego. W związku z tym, że chorzy mogli stosować leczenie wspomagające uznano, że chorzy w grupie PLC w rzeczywistości stosowali BSC. Natomiast chorzy w grupie ENZ mogli w rzeczywistości stosować ENZ+BSC. Porównanie przedstawione w analizie dotyczy zatem ENZ+BSC vs BSC. W analizie wyników grupy te opisywano odpowiednio jako grupa ENZ oraz grupa BSC.

Leczenie ENZ lub BSC kontynuowano do momentu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub do potwierdzonej radiograficznie progresji choroby i rozpoczęcia podawania chemioterapii lub innych leków stosowanych w tym wskazaniu. Ostatecznie 76% chorych w grupie otrzymującej BSC przyjmowało później leczenie przeciwnowotworowe (LPN), przy czym docetaksel przyjmowało 56,7% chorych, natomiast w grupie ENZ leczenie przeciwnowotworowe przyjmowało tylko 43,8% chorych, a docetaksel 32,8%. Ogółem chemioterapię cytotoksyczną przyjmowało 35,3% chorych w grupie ENZ oraz 60,9% chorych w grupie BSC.

Po wstępnej analizie wyników dla głównych punktów końcowych, dotyczących skuteczności (OS i rPFS) oraz bezpieczeństwa ocenianych w badaniu, niezależna komisja nadzoru danych i bezpieczeństwa zaleciła wstrzymanie badania i zaproponowanie chorym stosującym BSC leczenie ENZ, jeśli kwalifikowali się do tego leczenia.

Rozkład chorych do grup należy uznać za równomierny. W badaniu uczestniczyli chorzy na raka gruczołu krokowego z rozpoznaniem obecności przerzutów oraz progresją choroby (rozpoznaną na podstawie wzrostu stężenia PSA i/lub na podstawie badania radiograficznego<sup>34</sup>) występującą mimo stosowania analogu gonadoliberyny lub przeprowadzenia zabiegu orchidektomii. Stan sprawności chorych wynosił 0-1 w skali ECOG, nasilenie objawów oceniano za pomocą kwestionariusza BPI-SF<sup>35</sup> i wynosiło ono u większości

<sup>34</sup>ang. *radiographic progression-free survival*, rPFS

<sup>35</sup> ang. *Brief Pain Inventory - Short Form* – kwestionariusz oceny nasilenia bólu

chorych od 0 do 3. Liczebność populacji chorych uczestniczących w badaniu była wysoka. Do grupy otrzymującej ENZ zrandomizowano 872 chorych, natomiast do grupy BSC 845 chorych. W badaniu *PREVAIL* chorzy otrzymywali podawany doustnie enzalutamid (160 mg) bądź BSC (w badaniu utożsamiane z placebo). Zarówno interwencję badaną, jak i kontrolną stosowano raz dziennie, niezależnie od posiłków.

Szczegółową charakterystykę badania *PREVAIL* zamieszczono w Załączniku (rozdział 12.7).

### 8.6.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe z badania *PREVAIL* dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie punktów końcowych analizowanych w badaniu *PREVAIL* (Tabela 7) oraz ich definicje, interpretację i określenie istotności klinicznej (Tabela 8).

**Tabela**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy**

7.

| Punkt końcowy  | <i>PREVAIL</i> *   |
|--|--|
| Zgon   | Oceniano w czasie 22,2 mies.(ENZ) i 22,4 mies. (BSC), w czasie 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (BSC)                                 |
| Czas przeżycia całkowitego (ogółem oraz w podgrupach)  | Oceniano w czasie 22,2 mies.(ENZ) i 22,4 mies. (BSC) oraz w czasie 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji) |
| Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P   | Oceniano w czasie 16,6 mies. (ENZ) i 5,6 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji)   |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu (ogółem oraz w podgrupach) | Oceniano w czasie do 12 mies.  |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA  | Oceniano w czasie 19,4 mies. (ENZ) oraz 5,5 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji)  |
| Częstość występowania progresji choroby (ocena niezależnego ośrodka)   | Oceniano w czasie do 12 mies.  |
| Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (ogółem oraz w podgrupach)  | Oceniano w czasie 19,6 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji)  |
| Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego  | Oceniano w czasie 19,8 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji)  |
| Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego  | Oceniano w czasie 19,8 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji)  |
| Odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie stężenia PSA oraz zajęcia tkanek miękkich)   | Oceniano w czasie ok. 22 mies. (mediana okresu obserwacji)   |

| Punkt końcowy                        | <i>PREVAIL</i> *   |
|--------------------------------------|--|
| Czas do wystąpienia pierwszego SRE   | Oceniano w czasie 20,8 mies. (ENZ) i 19,3 mies. (BSC) (mediana okresu obserwacji)  |
| Częstość występowania pierwszego SRE |  |
| Profil bezpieczeństwa                | Oceniano w czasie 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC) (mediana okresu raportowania) |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne na podstawie badania włączonego do analizy

**Tabela** **8.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania PREVAIL**

| Punkt końcowy                            | Definicja  | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|--|--|--|--|
| <p><b>Jakość życia</b></p>               | <p>Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-P (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – kwestionariusz oceny subiektywnego stanu funkcjonalnego w terapii nowotworowej raka prostaty), którego punktacja zawiera się w zakresie 0-156 (większa liczba punktów oznacza lepszą jakość życia). Zgodnie z kwestionariuszem oceniane jest funkcjonowanie chorego w obszarze fizycznym, emocjonalnym, społeczno-rodzinnym i w życiu codziennym oraz objawy związane z chorobą.</p> <p>Autorzy badania oceniali ryzyko oraz czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia definiowanego jako obniżenie punktacji w FACT-P o co najmniej 10 punktów w porównaniu z wartościami początkowymi.</p> | <p>Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.</p>                           | <p>Wynik oceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego za pomocą kwestionariusza FACT-P jest klinicznie istotny.</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica w kwestionariuszu wynosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 2-5 dla części dotyczącej raka gruczołu krokowego</li> <li>⊗ 6-13 dla wyniku całkowitego [8].</li> </ul>  |
| <p><b>Czas przeżycia całkowitego</b></p> | <p>Czas przeżycia całkowitego definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.</p>   | <p>Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.</p> | <p>Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT, dotyczących chorób nowotworowych [20], 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) [32]. 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> |

| Punkt końcowy                                    |   | Definicja  | Kierunek zmian  | Istotność kliniczna  |
|--|---|--|---|--|
| PFS  | Ocena na podstawie badania radiograficznego | Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS) definiowany był jako czas do wystąpienia pierwszych obiektywnych dowodów progresji choroby, ocenionej na podstawie badania radiograficznego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w czasie 168 dni od przerwania leczenia). Progresja choroby była określana przy pomocy wytycznych PCWG2 (ocena zajęcia kości) oraz RECIST 1.1. (ocena zajęcia tkanek miękkich). Stwierdzenie progresji choroby w obrębie kości podczas pierwszej zaplanowanej oceny w 9. tygodniu badania wymagało potwierdzenia w obrazie rentgenowskim dwóch dodatkowych nowych zmian po co najmniej 6 kolejnych tygodniach. W przypadku progresji choroby na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich nie wymagano kolejnego potwierdzenia zmian. | Im dłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby, oceniany na podstawie radiografii, tym skuteczniejsze leczenie. | <p>Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów [41]. W związku z tym rPFS koreluje z istotnym klinicznie punktem końcowym.</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [32]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.</p> <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 [25].</p> |
|  | Ocena na podstawie stężenia PSA             | U chorych z obniżonym stężeniem PSA w 13. tygodniu badania czas wystąpienia progresji PSA był definiowany jako czas potwierdzenia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i całkowitego wzrostu o co najmniej 2 ng/ml powyżej nadiru, który został potwierdzony w czasie ponownego badania po co najmniej 3 tygodniach. Natomiast u chorych, u których nie odnotowano spadku stężenia PSA w 13. tygodniu badania, czas wystąpienia progresji PSA był definiowany jako czas potwierdzenia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i całkowitego wzrostu o co najmniej 2 ng/ml powyżej wartości początkowej, który został ponownie potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach.   | Im później wystąpiła progresja PSA, tym skuteczniejsze było leczenie.   |  |
| Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej |   | Chemioterapia cytotoksyczna definiowana była jako stosowanie któregokolwiek z wymienionych leków: docetaksel, kabazytaksel, mitoksantron, estramustyna, cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, mitomycyna, irynotekan, 5-fluorouracyl, gemcytabina i etopozyd.  | Im dłuższy czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, tym skuteczniejsze leczenie.                             | <p>Czas do rozpoczęcia chemioterapii jest istotny klinicznie, gdyż stanowi wyznacznik progresji przerzutowego CRPC [40].</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od stopnia nasilenia choroby lub czasu leczenia.</p>   |

| Punkt końcowy                      |  | Definicja  | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna   |
|------------------------------------|--|--|--|---|
| Odpowiedź na leczenie              | Ocena na podstawie stężenia PSA            | Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie stężenia PSA definiowana była jako spadek stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50% (drugorzędowy punkt końcowy) lub o 90% potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach – w badaniu przedstawiono oddzielnie wyniki dla obu punktów końcowych.  | Spadek stężenia PSA świadczy o skuteczności leczenia.                                | Progresja PSA wpływa negatywnie na OS. Jest więc prawdopodobne, że spadek stężenia PSA może poprawiać rokowanie chorych [32]. W związku z tym spadek stężenia PSA może wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS.<br>Nie znaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od stopnia nasilenia choroby lub czasu leczenia.   |
|                                    | Ocena na podstawie zajęcia tkanek miękkich | Odpowiedź na leczenie określano na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. 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 przesiewowego). Definiowana była jako liczba chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich wraz z odpowiedzią całkowitą lub częściową.<br>Na podstawie kryteriów RECIST 1.1. chorych klasyfikowano do jednej z następujących grup: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby, niemożliwe do oceny i odpowiedź obiektywna (całkowita lub częściowa). | 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 koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, ponieważ im mniejszy obszar jest objęty nowotworem (np. tylko gruczoł krokowy), tym większe szanse wyleczenia, a więc dłuższy czas przeżycia [27].<br>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników. |
| Czas do wystąpienia pierwszego SRE |  | Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego definiowano jako czas do pierwszego napromieniania lub zabiegu chirurgicznego w obrębie kości, patologicznego złamania kości, ucisku rdzenia kręgowego lub zmiany terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego.  | Im później wystąpiło pierwsze SRE, tym skuteczniejsze było leczenie.                 | Powikłania kostne u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego wiążą się ze złym rokowaniem [29] w związku z czym wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe.<br>Czas do wystąpienia pierwszego SRE oraz ryzyko wystąpienia pierwszego lub kolejnego SRE są istotne klinicznie, jeśli redukcja parametru HR wynosi co najmniej 20% [21].   |

| Punkt końcowy                       | Definicja   | Kierunek zmian   | Istotność kliniczna  |
|-------------------------------------|---|--|--|
| <p><b>Profil bezpieczeństwa</b></p> | <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> zdarzenie niepożądane definiowano jako dowolny objaw schorzenie lub nieprzewidziane zdarzenie (w tym istotne klinicznie nieprawidłowości w wartościach laboratoryjnych o co najmniej 3. stopniu nasilenia), które rozwinęło się lub nasiliło w czasie trwania badania, bez względu na związek z lekiem badanym. Zdarzenie niepożądane powinno być odnotowane wyłącznie po przyjęciu pierwszej dawki leku badanego.</p> <p>Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz wartości laboratoryjne oceniano na podstawie kryteriów <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (ang. CTCAE – Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych) Narodowego Instytutu Onkologicznego (ang. <i>National Cancer Institute</i>) (wersja 4.0.).</p> <p>W zależności od związku zdarzenia z przyjęciem leku badanego, zdarzenia niepożądane definiowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>⊕ możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>⊕ definitywnie związane – zdarzenie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem (działanie niepożądane).</li> </ul> <p>Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zagrażające życiu (tj. związane z bezpośrednim ryzykiem zgonu), wymagające hospitalizacji lub przedłużenia pobytu w szpitalu, skutkujące trwałym lub istotnym klinicznie upośledzeniem lub niepełnosprawnością, wadami wrodzonymi, uszkodzeniem płodu bądź innymi zagrożeniami wymagającymi interwencji medycznej.</p> | <p>Wzrost liczby zdarzeń 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 [14].</p> |

Źródło: opracowanie własne

### 8.6.3. Ocena homogeniczności

Oceny homogeniczności nie została wykonana, ponieważ w analizie uwzględniono wyniki tylko jednego badania, w związku z czym nie przeprowadzono metaanalizy.

## 8.7. Ocena skuteczności enzalutamidu w porównaniu z BSC

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu w porównaniu z BSC<sup>36</sup> na podstawie badania randomizowanego *PREVAIL* (publikacja *Beer 2014*). Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki dla tego badania przedstawione w 6 abstraktach konferencyjnych (*Armstrong 2014, Beer 2014a, Evans 2014, Higano 2014, Saad 2014* oraz *Tombal 2014*) oraz w publikacji *EMA 2014*<sup>37</sup>. Skuteczność oceniono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgon;
- ⊗ czas przeżycia całkowitego (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ częstość występowania progresji choroby;
- ⊗ czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊗ częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego;
- ⊗ odpowiedź na leczenie (na podstawie stężenia PSA oraz oceny zajęcia tkanek miękkich) (analiza ogółem i w podgrupach);

<sup>36</sup> w przypadku czasu przeżycia całkowitego porównanie z BSC, po którym następuje leczenie przeciwnowotworowe

<sup>37</sup> dane przedstawione w Załączniku 12.8



- ⊕ czas do wystąpienia pierwszego SRE;
- ⊕ częstość występowania pierwszego SRE.

Definicje punktów końcowych znajdują się w podrozdziale 8.6.2.

Punkt odcięcia danych przyjęty w badaniu *PREVAIL* miał miejsce we wrześniu 2013. Ponieważ w głównej publikacji do badania *PREVAIL* okresy obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy skuteczności nie zawsze zostały precyzyjnie określone, zdecydowano o przedstawieniu ich na podstawie danych z publikacji *EMA 2014*<sup>38</sup>. Dla każdego z punktów końcowych podano zróżnicowane mediany okresu obserwacji. W przypadku odpowiedzi na leczenie nie podano mediany okresów obserwacji, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych, przedstawione w publikacji *PREVAIL* (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia wynosił 16,6 miesiąca (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca (mediana) w grupie BSC.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczono parametr OR i RD wraz z 95% przedziałami ufności. Obliczony parametr RD służył do określenia, czy różnica między grupami jest istotna statystycznie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej. Z kolei wartość parametru RD wynosząca powyżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 również wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego – odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych) – parametr OR wyniósł 98,40 (95% CI: 64,87; 149,27), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych enzalutamidem jest 98,40 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie. Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,75 (95% CI: 0,71; 0,78), co oznacza, że

---

<sup>38</sup> w przypadku, gdy w publikacji głównej bądź abstraktach konferencyjnych do badania *PREVAIL* nie podano przedziałów ufności do punktów końcowych analizowanych w tych publikacjach, uwzględniono je z dokumentu *EMA 2014*

---

prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 75% większe w grupie leczonej enzalutamidem niż w grupie BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Z kolei wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 również wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego – częstość występowania pierwszego SRE – parametr OR wyniósł 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej enzalutamidem stanowi 81% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie. Parametr RD wyniósł -0,05 (95% CI: -0,09; -0,002), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia w grupie BSC jest o 5% większe niż w grupie ENZ. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Ze względu na znaczne różnice w okresach leczenia w grupie badanej i kontrolnej odstąpiono jednak od obliczania parametrów NNT i NNH.<sup>39</sup> Zgodnie z definicją parametrów NNT i NNH, zawsze należy odnieść uzyskaną wartość do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonemu leczeniu. W badaniu *PREVAIL* odnotowano znaczne różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej w związku z czym wiarygodność uzyskanych obliczeń dla parametrów NNT i NNH pozostaje dyskusyjna. W związku z tym zdecydowano o odstąpieniu od obliczenia tych parametrów w niniejszej analizie. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia a nie okres obserwacji, ponadto chorzy w obu grupach po progresji choroby mogli stosować inne rodzaje terapii, a w grupie BSC progresja występowała znacznie wcześniej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki dla tych parametrów.

---

<sup>39</sup> 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

---

Dla następujących punktów końcowych: czas przeżycia całkowitego, jakość życia i progresja choroby, w ramach analizy skuteczności przedstawiono HR. Interpretacja wyników dla HR jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny statystycznie na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wynik poniżej 1, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał 1. W przypadku parametru HR dla czasu przeżycia całkowitego dla mediany okresu obserwacji wynoszącej około 22 miesiące jego wartość wyniosła 0,71 (95% CI: 0,60; 0,84), co oznacza, że podanie chorym ENZ zmniejsza ryzyko występowania zgonów o 29% w porównaniu z zastosowaniem BSC. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, OR, RD zamieszczono w rozdziale 8.5.

Wyniki zostały przedstawione szczegółowo w poniższych podrozdziałach.

### 8.7.1. Zgon

Zarówno w przypadku analizy przeprowadzonej po wystąpieniu 540 zgonów, jak i analizy skorygowanej o 116 dodatkowych zgonów, w grupie przyjmującej ENZ odnotowano mniejszą liczbę zgonów w porównaniu do grupy otrzymującej BSC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

#### Tabela

#### Częstość występowania zgonów na podstawie badania *PREVAIL*

9.

| Badanie (publikacja)       | Punkt końcowy | Okres obserwacji [mediana]*            | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|----------------------------|---------------|--|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|                            |               |  | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |     |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014) | Zgon          | 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (BSC)**  | 241 (27,6) | 872 | 299 (35,4) | 845 | 0,70 (0,57; 0,86) | -0,08 (-0,12; -0,03) | TAK |
|                            |               | 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (BSC)*** | 299 (34,3) | 872 | 357 (42,2) | 845 | 0,71 (0,59; 0,87) | -0,08 (-0,13; -0,03) | TAK |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* dane po wystąpieniu 540 zgonów – planowany czas zakończenia wstępnej analizy; dane przedstawione w publikacji *EMA 2014*

---

\*\*\*analiza skorygowana o 116 dodatkowych zgonów (tj. po wystąpieniu 656 zgonów), dodatkowo podano informację, że w 18. miesiącu w grupie ENZ u 82% oraz w grupie BSC 73% nie wystąpił zgon  
Źródło: opracowanie własne

### 8.7.2. Czas przeżycia całkowitego

Czas przeżycia całkowitego, podobnie jak inne punkty, których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby, jest punktem końcowym wiążącym się z ograniczeniami, ponieważ zarówno w grupie ENZ, jak i w grupie BSC chorzy przyjmowali leczenie przeciwnowotworowe (istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie otrzymującej BSC). Należy jednak podkreślić, że leczenie to nie było stosowane od początku badania – w przypadku chemioterapii, która była najczęściej stosowanym LPN w obu grupach mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła w grupie ENZ i BSC odpowiednio 28 i 10,8 miesięcy.

Wyniki otrzymane dla okresu obserwacji wynoszącego około 22 miesiące oraz wyniki uzyskane w ramach analizy skorygowanej wskazują, iż enzalutamid skutecznie wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu do BSC/LPN, a różnica między grupami jest istotna statystycznie. Potwierdzają to również wyniki uzyskane w ramach analizy prowadzonej w podgrupach, w przypadku której różnice między grupami nie były znamienne statystycznie jedynie w przypadku chorych pochodzących z Ameryki Północnej, chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych (w tym w podgrupie chorych z przerzutami do płuc oraz w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby) oraz podgrupy chorych, u których mediana stężenia PSA na początku badania wynosiła nie więcej niż 49,60 ng/ml.

Przyjmuje się, że 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 [32]. Zarówno dla okresu obserwacji wynoszącego około 22 miesięcy, jak i dla analizy skorygowanej, odnotowana w badaniu zmiana czasu przeżycia całkowitego ogółem wyniosła poniżej 3 miesięcy, jednak HR wynosił odpowiednio 0,71 oraz 0,73, w związku z czym wyniki te, w opinii analityków, można uznać za istotne klinicznie.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

---

**Tabela**  
**Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania PREVAIL**

10.

| Badanie (publikacja)   | Podgrupa                 | ENZ/LPN  |     | BSC/LPN                                   |      | HR (95% CI)            | IS                      |     |
|--|--------------------------|--|-----|---|------|------------------------|-------------------------|-----|
|  |                          | Mediana [m-ce]   | N   | Mediana [m-ce]                            | N    |                        |                         |     |
| Mediana follow-up 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (BSC) (dane po wystąpieniu 540 zgonów) – planowany czas zakończenia wstępnej analizy <sup>^</sup>            |                          |  |     |   |      |                        |                         |     |
| PREVAIL (Beer 2014)  | OS ogółem                | 32,4<br>(95% CI: 31,5; n/o)*                           | 872 | 30,2<br>(95% CI: 28,0; n/o)*              | 845  | 0,71<br>(0,60; 0,84)** | TAK                     |     |
| 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (BSC) – mediany okresów obserwacji analizy skorygowanej o 116 dodatkowych zgonów –(tj. po wystąpieniu 656 zgonów) <sup>^</sup> |                          |  |     |   |      |                        |                         |     |
| PREVAIL (Beer 2014)  | OS ogółem                | n/o <sup>40</sup><br>(95% CI: 31,7; n/o) <sup>^^</sup> | 872 | 31,0<br>(95% CI: 28,9; n/o) <sup>^^</sup> | 845  | 0,73<br>(0,63; 0,85)   | TAK                     |     |
| OS w podgrupach – 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (BSC) (dane po wystąpieniu 540 zgonów) – planowany czas zakończenia wstępnej analizy <sup>^</sup>            |                          |  |     |   |      |                        |                         |     |
| PREVAIL (Beer 2014)  | ECOG na początku badania | 0  | 584 | n/o                                       | 585  | 0,70<br>(0,56; 0,87)   | TAK                     |     |
|  |                          | 1  | 288 | 26,9                                      | 260  | 0,69<br>(0,53; 0,90)   | TAK                     |     |
|  | Wiek [lata]              | < 75   | 555 | n/o                                       | 553  | 0,77<br>(0,62; 0,96)   | TAK                     |     |
|  |                          | ≥ 75   | 317 | 32,4                                      | 25,1 | 292                    | 0,60<br>(0,47; 0,79)    | TAK |
|  | Region                   | Ameryka Północna                                       | 218 | 32,4                                      | n/o  | 208                    | 0,83<br>(0,60; 1,16)    | NIE |
|  |                          | Europa   | 465 | n/o                                       | 28,0 | 446                    | 0,68<br>(0,54; 0,86)*** | TAK |

<sup>40</sup> nie osiągnięto

| Badanie (publikacja)         | Podgrupa   |  | ENZ/LPN              |     | BSC/LPN             |     | HR (95% CI)          | IS  |
|------------------------------|--|--|----------------------|-----|---------------------|-----|----------------------|-----|
|                              |  |  | Mediana [m-ce]       | N   | Mediana [m-ce]      | N   |                      |     |
|                              |  | <b>Pozostałe</b>                                     | n/o                  | 189 | 28,7                | 191 | 0,62<br>(0,42; 0,92) | TAK |
|                              | <b>Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego w skali Gleasona</b>                 | <b>≤ 7</b>   | n/o                  | 414 | 30,0                | 385 | 0,66<br>(0,51; 0,85) | TAK |
|                              |  | <b>≥ 8</b>   | 31,5                 | 424 | 30,2                | 423 | 0,77<br>(0,60; 0,97) | TAK |
|                              | <b>Rodzaj progresji na początku badania</b>  | <b>Ocena tylko na podstawie stężenia PSA</b>         | n/o                  | 375 | n/o                 | 369 | 0,60<br>(0,45; 0,82) | TAK |
|                              |  | <b>Ocena radiograficzna ± ocena na podstawie PSA</b> | 30,1                 | 475 | 27,3                | 451 | 0,75<br>(0,61; 0,92) | TAK |
|                              | <b>Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania</b> | <b>Tak</b>   | 27,8                 | 98  | 22,8                | 106 | 0,82<br>(0,55; 1,23) | NIE |
|                              |  | <b>Nie</b>   | n/o                  | 774 | 30,2                | 739 | 0,69<br>(0,57; 0,83) | TAK |
| <b>PREVAIL (Higano 2014)</b> | <b>Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania</b>                                    |  | 18,9<br>(14,3; 26,2) | 40  | 14,8<br>(9,3; n/o)  | 34  | 1,04<br>(0,57; 1,9)  | NIE |
|                              | <b>Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania</b>                                       |  | 32,4<br>(27,8; n/o)  | 58  | 26,0<br>(19,7; n/o) | 72  | 0,59<br>(0,33; 1,1)  | NIE |
| <b>PREVAIL (Beer 2014)</b>   | <b>Stężenie PSA na początku badania [ng/ml]</b>  | <b>≤ mediana (49,60)</b>                             | n/o                  | 420 | n/o                 | 440 | 0,78<br>(0,58; 1,05) | NIE |
|                              |  | <b>&gt; mediana (49,60)</b>                          | 28,0                 | 452 | 23,0                | 404 | 0,61<br>(0,49; 0,75) | TAK |
|                              |  | <b>≤ mediana (185)</b>                               | n/o                  | 443 | n/o                 | 423 | 0,57<br>(0,43; 0,76) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Podgrupa   |                 | ENZ/LPN        |     | BSC/LPN        |     | HR (95% CI)          | IS  |
|----------------------|--|-----------------|----------------|-----|----------------|-----|----------------------|-----|
|                      |  |                 | Mediana [m-ce] | N   | Mediana [m-ce] | N   |                      |     |
|                      | Stężenie dehydrogenazy mleczanowej na początku badania [ <sup>41</sup> /l] | > mediana (185) | 30,1           | 428 | 26,0           | 421 | 0,80<br>(0,65; 0,99) | TAK |
|                      | Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/l]                             | ≤ mediana (130) | 28,4           | 455 | 24,5           | 416 | 0,69<br>(0,55; 0,85) | TAK |
|                      |  | > mediana (130) | n/o            | 417 | n/o            | 429 | 0,68<br>(0,52; 0,91) | TAK |

\* przedziały ufności przedstawiono na podstawie danych zawartych w abstraktach konferencyjnych *Armstrong 2014* i *Beer 2014a*, w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* przedział ufności dla grupy ENZ wynosił (95% CI: 30,1; n/o), natomiast dla grupy BSC wynosił (95% CI: 28,0; n/o)

\*\* w abstrakcie konferencyjnym *Beer 2014a* podano HR (0,70; 95% CI: 0,59; 0,83) dla przeżycia całkowitego po wystąpieniu 539 zgonów

\*\*\* w abstrakcie konferencyjnym *Tombal 2014* podano HR (0,68; 95% CI: 0,54; 0,85)

^okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC, natomiast według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby wynosił 9,6 mies. (mediana) i 3,4 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC, a w podgrupie chorych z przerzutami do płuc wynosił 15,5 mies. (mediana) oraz 3,9 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC

^^ przedziały ufności przedstawiono na podstawie danych zawartych w *EMA 2014*

^^^w abstrakcie *Higano 2014* podano, że różnica między grupami jest istotna statystycznie

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.7.3. Jakość życia

#### 8.7.3.1. Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P

Wykazano istotną statystycznie przewagę enzalutamidu nad BSC w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia ogólnego wyniku jakości życia w skali FACT-P. W podgrupach chorych z przerzutami do wątroby oraz płuc nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między ENZ a BSC.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela**  
**Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P na podstawie badania *PREVAIL***

11.

| Badanie (publikacja)         | Punkt końcowy                                      |  | Okres obserwacji [mediana]*           | ENZ                            |     | BSC                         |     | HR (95% CI)          | IS  |
|------------------------------|--|--|---------------------------------------|--------------------------------|-----|-----------------------------|-----|----------------------|-----|
|                              |  |  |                                       | Mediana [m-ce]                 | N   | Mediana [m-ce]              | N   |                      |     |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014)   | Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P | Ogółem   | 16,6 mies. (ENZ) i 5,6 mies. (BSC)*** | 11,3<br>(95% CI: 11,1; 13,9)** | 872 | 5,6<br>(95% CI: 5,5; 5,6)** | 845 | 0,63<br>(0,54; 0,72) | TAK |
| <i>PREVAIL</i> (Higano 2014) |  | Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania |                                       | 22,0<br>(95% CI: 2,8; n/o)     | 40  | 3,0<br>(95% CI: 1,0; 13,4)  | 34  | 0,47<br>(0,22; 1,0)  | NIE |
|                              |  | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania    |                                       | 11,1<br>(95% CI: 5,6; 16,6)    | 58  | 5,6<br>(95% CI: 2,8; 8,5)   | 72  | 0,65<br>(0,37; 1,15) | NIE |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC, natomiast według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby wynosił 9,6 mies. (mediana) i 3,4 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC, a w podgrupie chorych z przerzutami do płuc wynosił 15,5 mies. (mediana) oraz 3,9 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC

\*\*przedziały ufności przedstawiono na podstawie danych zawartych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014*

\*\*\* według danych przedstawionych w *EMA 2014*

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.7.4. Progresja choroby

### 8.7.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

W badaniu *PREVAIL* dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad BSC dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu.

Analiza przeprowadzona w podgrupach również potwierdziła znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść ENZ. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA także wykazano przewagę ENZ nad BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie (zarówno ogółem, jak i w podgrupach).

Przyjmuje się, że u chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,50 [32]. W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu ogółem nie osiągnięto mediany w grupie ENZ, dlatego ocena istotności klinicznej na jej podstawie jest niemożliwa. Z kolei wartość HR wyniosła 0,19, w związku z czym zmianę tę można uznać za istotną klinicznie. Natomiast różnica między grupami w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA wyniosła 8,4 miesiąca, a parametr HR wyniósł 0,17. W związku z tym, można wnioskować, że zmiana ta również była istotna klinicznie.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela**  
**Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania PREVAIL**

12.

| Badanie (publikacja)                        | Podgrupa   | ENZ                                   |      | BSC                      |     | HR (95% CI)        | IS                |     |
|---|--|---------------------------------------|------|--------------------------|-----|--------------------|-------------------|-----|
|   |  | Mediana [m-ce]                        | N    | Mediana [m-ce]           | N   |                    |                   |     |
| rPFS ogółem – 12 mies. (follow-up)^^^       |  |                                       |      |                          |     |                    |                   |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                         | Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu# | n/o (95% CI: 13,8; n/o)**             | 832  | 3,9 (95% CI: 3,7; 5,4)** | 801 | 0,19 (0,15; 0,23)* | TAK               |     |
| rPFS w podgrupach – 12 mies. (follow-up)^^^ |  |                                       |      |                          |     |                    |                   |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                         | ECOG na początku badania   | 0                                     | n/o  | 557                      | 3,7 | 549                | 0,15 (0,11; 0,20) | TAK |
|   |  | 1                                     | 14,1 | 275                      | 4,0 | 252                | 0,27 (0,19; 0,37) | TAK |
|   | Wiek [lata]  | < 75                                  | n/o  | 529                      | 4,6 | 517                | 0,20 (0,15; 0,26) | TAK |
|   |  | ≥ 75                                  | n/o  | 303                      | 3,7 | 284                | 0,17 (0,12; 0,24) | TAK |
|   | Region   | Ameryka Północna                      | n/o  | 214                      | 4,8 | 204                | 0,17 (0,12; 0,25) | TAK |
|   |  | Europa                                | 13,8 | 456                      | 3,8 | 435                | 0,21 (0,15; 0,28) | TAK |
|   |  | Pozostałe                             | n/o  | 162                      | 3,7 | 162                | 0,14 (0,08; 0,25) | TAK |
|   | Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego w skali Gleasona                                | ≤ 7                                   | 14,1 | 401                      | 5,3 | 370                | 0,16 (0,11; 0,22) | TAK |
|   |  | ≥ 8                                   | n/o  | 399                      | 3,7 | 394                | 0,23 (0,17; 0,31) | TAK |
|   | Rodzaj progresji na początku badania   | Ocena tylko na podstawie stężenia PSA | n/o  | 348                      | 5,6 | 341                | 0,16 (0,11; 0,24) | TAK |

| Badanie (publikacja)  | Podgrupa   |                   | ENZ                        |     | BSC                        |     | HR (95% CI)           | IS  |
|---|--|-------------------|----------------------------|-----|----------------------------|-----|-----------------------|-----|
|   |  |                   | Mediana [m-ce]             | N   | Mediana [m-ce]             | N   |                       |     |
|   | Ocena radiograficzna ± ocena na podstawie PSA  |                   | 14,1                       | 464 | 3,7                        | 435 | 0,18<br>(0,14; 0,24)  | TAK |
|   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania*** | Tak               | n/o                        | 97  | 3,6                        | 101 | 0,28<br>(0,16; 0,49)  | TAK |
|   |  | Nie               | 14,1                       | 735 | 4,0                        | 700 | 0,17<br>(0,14; 0,22)^ | TAK |
| PREVAIL (Higano 2014)   | Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania                                       |                   | 5,3<br>(95% CI: 2,7; n/o)  | 40  | 3,6<br>(95% CI: 1,8; 3,9)  | 33  | 0,44<br>(0,22; 0,90)  | TAK |
|   | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania  |                   | n/o<br>(95% CI: 10,9; n/o) | 57  | 4,9<br>(95% CI: 3,5; 11,0) | 68  | 0,14<br>(0,06; 0,36)  | TAK |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Stężenie PSA na początku badania [ng/ml]   | ≤ mediana (51,10) | n/o                        | 395 | 5,5                        | 411 | 0,16<br>(0,11; 0,23)  | TAK |
|   |  | > mediana (51,10) | 13,8                       | 437 | 3,6                        | 389 | 0,18<br>(0,14; 0,24)  | TAK |
|   | Stężenie dehydrogenazy mleczanowej na początku badania [j/l]                               | ≤ mediana (185)   | 14,1                       | 427 | 4,0                        | 402 | 0,14<br>(0,10; 0,20)  | TAK |
|   |  | > mediana (185)   | n/o                        | 404 | 3,8                        | 398 | 0,23<br>(0,17; 0,31)  | TAK |
|   | Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/l]   | ≤ mediana (130)   | 14,1                       | 429 | 3,7                        | 388 | 0,24<br>(0,18; 0,31)  | TAK |
|   |  | > mediana (130)   | n/o                        | 403 | 5,3                        | 413 | 0,13<br>(0,09; 0,19)  | TAK |
|   | Stosowanie bisfosfonianu lub denosumabu na początku badania                                | Tak               | 13,8                       | 215 | 5,6                        | 222 | 0,27<br>(0,18; 0,41)  | TAK |
|   |  | Nie               | n/o                        | 617 | 3,7                        | 579 | 0,16<br>(0,12; 0,21)  | TAK |
| Mediana follow-up wynosiła 19,4 mies. (ENZ) oraz 5,5 mies. (BSC)* ^^^ |  |                   |                            |     |                            |     |                       |     |

| Badanie (publikacja)  | Podgrupa   |  | ENZ  |     | BSC                             |     | HR (95% CI)          | IS  |
|-----------------------|--|--|--|-----|---------------------------------|-----|----------------------|-----|
|                       |  |  | Mediana [m-ce]                             | N   | Mediana [m-ce]                  | N   |                      |     |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA <sup>^</sup> | Ogółem   | 11,2<br>(95% CI: 11,1; 13,7) <sup>##</sup> | 872 | 2,8<br>(95% CI: 2,8; 2,9)<br>## | 845 | 0,17<br>(0,15; 0,20) | TAK |
| PREVAIL (Higano 2014) |  | Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania | 8,3<br>(95% CI: 5,6; 11,1)                 | 40  | 3,0<br>(95% CI: 2,8; 3,7)       | 34  | 0,25<br>(0,11; 0,56) | TAK |
|                       |  | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania    | 14,5<br>(95% CI: 11,1; 22,1)               | 58  | 2,8<br>(95% CI: 2,8; 3,0)       | 72  | 0,12<br>(0,06; 0,22) | TAK |

\*w abstraktach konferencyjnych *Evans 2014* i *Saad 2014* podano informacje, że dane dotyczące rPFS w grupie stosującej ENZ odnoszą się do N=872 chorych, a w grupie BSC do N=845 chorych

\*\*przedziały ufności przedstawiono na podstawie danych zawartych w abstraktach konferencyjnych *Armstrong 2014* i *Beer 2014a*

\*\*\* w abstraktach konferencyjnych *Evans 2014* i *Saad 2014* podano informacje, że dane dotyczące rPFS w grupie stosującej ENZ odnoszą się do N=98 chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych oraz N=774 chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych, natomiast w grupie otrzymującej BSC odpowiednio do N=106 i N=739 chorych

<sup>^</sup>zdefiniowano za pomocą kryteriów *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*

<sup>^^</sup>w abstrakcie konferencyjnym *Evans 2014* podano HR=0,18 (95% CI: 0,14; 0,22), nie można wyjaśnić przyczyny rozbieżności

<sup>^^^</sup>okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC, natomiast według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby wynosił 9,6 mies. (mediana) i 3,4 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC, a w podgrupie chorych z przerzutami do płuc wynosił 15,5 mies. (mediana) oraz 3,9 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC

<sup>#</sup>w publikacji podano także wskaźnik rPFS, który wynosił 65,0% i 14% odpowiednio w grupie ENZ i BSC

<sup>##</sup> przedziały ufności przedstawiono na podstawie danych zawartych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014*

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.7.4.2. Częstość występowania progresji choroby**

Według oceny niezależnego ośrodka progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego) lub zgon w czasie 12 miesięcy występowały w grupie ENZ znamienne statystycznie rzadziej niż w grupie stosującej BSC.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela**  
**Częstość występowania progresji na podstawie badania *PREVAIL***

13.

| Badanie (publikacja)       | Punkt końcowy   | Okres obserwacji      | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|----------------------------|---|-----------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|                            |   |                       | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |     |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014) | Progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego) lub zgon w ocenie niezależnego ośrodka | 12 mies. (follow-up)* | 118 (14,2) | 832 | 321 (40,1) | 801 | 0,25 (0,19; 0,31) | -0,26 (-0,30; -0,22) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC, według danych przedstawionych w *EMA 2014* mediana follow-up wynosiła 5,4 oraz 3,6 mies. odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.7.5. Leczenie przeciwnowotworowe

### 8.7.5.1. Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego

Zarówno w przypadku czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego ogółem (tj. terapii cytotoksycznej, hormonalnej lub badanej), jak i czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad BSC. W przypadku analizy w podgrupach w zależności od obecności przerzutów do narządów wewnętrznych (w tym w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby oraz podgrupie chorych z przerzutami do płuc) lub ich braku również wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad BSC dla czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

---



**Tabela**  
**Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania PREVAIL**

14.

| Badanie (publikacja)                                     | Punkt końcowy  |  | Okres obserwacji (mediana)**         | ENZ                            |                             | BSC                            |                            | HR (95% CI)          | IS                   |     |
|--|--|--|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|-----|
|  |  |  |                                      | Mediana [m-ce]                 | N                           | Mediana [m-ce]                 | N                          |                      |                      |     |
| <b>Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej</b>  |  |  |                                      |                                |                             |                                |                            |                      |                      |     |
| <i>PREVAIL (Beer 2014)</i>                               | Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej ogółem            |  | 19,6 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (BSC)^ | 28,0<br>(95% CI: 25,8; n/o)*** | 872                         | 10,8<br>(95% CI: 9,7; 12,2)*** | 84<br>5                    | 0,35<br>(0,30; 0,40) | TAK                  |     |
| <i>PREVAIL (Evans 2014)</i>                              | Przerzuty do narządów wewnętrznych podczas kwalifikacji do badania |  |                                      | Tak                            | 22,6                        | 98                             | 6,6                        | 10<br>6              | 0,30<br>(0,20; 0,45) | TAK |
|  |  |  |                                      | Nie                            | 28,4                        | 774                            | 11,6                       | 73<br>9              | 0,36<br>(0,31; 0,42) | TAK |
| <i>PREVAIL (Higano 2014)</i>                             | Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania               |  |                                      |                                | 20,7<br>(95% CI: 11,4; n/o) | 40                             | 5,5<br>(95% CI: 3,8; 14,0) | 34                   | 0,37<br>(0,19; 0,71) | TAK |
|  | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania                  |  |                                      |                                | 26,0<br>(95% CI: 18,2; n/o) | 58                             | 8,5<br>(95% CI: 5,6; 10,8) | 72                   | 0,26<br>(0,15; 0,43) | TAK |
| <b>Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego</b> |  |  |                                      |                                |                             |                                |                            |                      |                      |     |
| <i>PREVAIL (Armstrong 2014)</i>                          | Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego ogółem*          |  | 19,8 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (BSC)^ | 22,8<br>(95% CI: 20,5; 25,2)^  | 872                         | 7,4<br>(95% CI: 6,6; 8,2)^     | 84<br>5                    | 0,27<br>(0,24; 0,31) | TAK                  |     |

\*tj. terapii cytotoksycznej, hormonalnej lub badanej;

\*\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC, natomiast według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby wynosił 9,6 mies. (mediana) i 3,4 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC, a w podgrupie chorych z przerzutami do płuc wynosił 15,5 mies. (mediana) oraz 3,9 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC

\*\*\*przedziały ufności przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego *Higano 2014*

^dane przedstawione w *EMA 2014*

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.7.5.1. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego**

W grupie przyjmującej ENZ istotnie statycznie mniejszy odsetek chorych niż w grupie stosującej BSC przyjmował leczenie przeciwnowotworowe, które po wystąpieniu progresji było dozwolone przez protokół (zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i w podziale na rodzaj stosowanego leczenia). Jedynie w przypadku podgrupy chorych stosujących sipuleucel-T, nieznacznie częściej lek ten podawano u chorych w grupie ENZ w porównaniu do grupy BSC (odpowiednio 1,4% i 1,2% chorych), a różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela

Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania *PREVAIL*

15.

| Badanie (publikacja)          | Punkt końcowy                       |   | Okres obserwacji (mediana)*              | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)          | RD (95% CI)             | IS  |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|--|------------|-----|------------|-----|----------------------|-------------------------|-----|
|                               |                                     |   |  | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                      |                         |     |
| <i>PREVAIL</i><br>(Beer 2014) | Dowolne leczenie przeciwnowotworowe |   | 19,8 mies. (ENZ) i<br>19,4 mies. (BSC)** | 382 (43,8) | 872 | 642 (76,0) | 845 | 0,25<br>(0,20; 0,30) | -0,32<br>(-0,37; -0,28) | TAK |
|                               | Dowolne leczenie przeciwnowotworowe | Ogółem (u chorych, u których odnotowano korzyść w OS) |  | 351 (40,3) | 872 | 594 (70,3) | 845 | 0,28<br>(0,23; 0,35) | -0,30<br>(-0,35; -0,26) | TAK |
|                               |                                     | Docetaksel  |  | 286 (32,8) | 872 | 479 (56,7) | 845 | 0,37<br>(0,31; 0,45) | -0,24<br>(-0,28; -0,19) | TAK |
|                               |                                     | Octan abirateronu                                     |  | 179 (20,5) | 872 | 385 (45,6) | 845 | 0,31<br>(0,25; 0,38) | -0,25<br>(-0,29; -0,21) | TAK |
|                               |                                     | Kabazytaksel  |  | 51 (5,8)   | 872 | 110 (13,0) | 845 | 0,42<br>(0,29; 0,59) | -0,07<br>(-0,10; -0,04) | TAK |
|                               |                                     | Sipuleucel-T  |  | 12 (1,4)   | 872 | 10 (1,2)   | 845 | 1,17<br>(0,50; 2,71) | 0,00<br>(-0,01; 0,01)   | NIE |
|                               |                                     | Enzalutamid   |  | 9 (1,0)    | 872 | 37 (4,4)   | 845 | 0,23<br>(0,11; 0,47) | -0,03<br>(-0,05; -0,02) | TAK |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\*dane przedstawione w *EMA 2014*

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.7.6. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, zarówno ta oceniana na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA  $\geq 50\%$  oraz  $\geq 90\%$  względem wartości początkowych), jak i oceniana na podstawie zajęcia tkanek miękkich (ogółem oraz w podgrupach), występowała istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej BSC. Wyjątek stanowiła całkowita odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie zajęcia tkanek miękkich u chorych z przerzutami do wątroby. W podgrupie tej nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą ENZ a BSC.

W przypadku odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych) w podgrupach chorych z przerzutami do wątroby oraz do płuc wynik podano jedynie jako estymowany odsetek, w związku z czym nie obliczano parametrów OR oraz RD. Należy jednak zauważyć, że w obu podgrupach odsetki chorych osiągających odpowiedź na leczenie były dużo wyższe w przypadku chorych stosujących ENZ.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela**  
**Odpowiedź na leczenie na podstawie badania *PREVAIL***

16.

| Badanie (publikacja)         | Punkt końcowy  |        | Okres obserwacji (mediana)* | ENZ  |                              | BSC   |                            | OR (95% CI) | RD (95% CI)           | IS                 |         |
|------------------------------|--|--------|-----------------------------|--|------------------------------|-------|----------------------------|-------------|-----------------------|--------------------|---------|
|                              |  |        |                             | n (%)  | N                            | n (%) | N                          |             |                       |                    |         |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014)   | Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA  |        | Ok. 22 mies.                | Spadek stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych       | 666 (78,0)**                 | 854   | 27 (3,5)**                 | 777         | 98,40 (64,87; 149,27) | 0,75 (0,71; 0,78)  | TA<br>K |
|                              |  |        |                             | Spadek stężenia PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych       | 400 (46,8)                   | 854   | 9 (1,2)                    | 777         | 75,18 (38,44; 147,04) | 0,46 (0,42; 0,49)  | TA<br>K |
| <i>PREVAIL</i> (Higano 2014) | Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych) |        | Ok. 22 mies.                | Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania                 | 51,4 (95% CI: 34,0; 68,6)*** | 40    | 0 (0,0)                    | 34          | n/d                   | n/d                | b/d     |
|                              |  |        |                             | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania                    | 94,4 (95% CI: 84,6; 98,8)*** | 58    | 3,1 (95% CI: 0,4; 10,7)*** | 72          | n/d                   | n/d                | b/d     |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014)   | Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich   | Ogółem | Ok. 22 mies.                | Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) | 233 (58,8)                   | 396   | 19 (5,0)                   | 381         | 27,23 (16,47; 45,03)  | 0,54 (0,49; 0,59)  | TA<br>K |
|                              |  |        |                             | Całkowita odpowiedź na leczenie                                      | 78 (19,7)                    | 396   | 4 (1,0)                    | 381         | 23,12 (8,37; 63,84)   | 0,19 (0,15; 0,23)  | TA<br>K |
|                              |  |        |                             | Częściowa odpowiedź na leczenie                                      | 155 (39,1)                   | 396   | 15 (3,9)                   | 381         | 15,69 (9,01; 27,32)   | 0,35 (0,30; 0,40)  | TA<br>K |
| <i>PREVAIL</i> (Higano 2014) | Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania   |        | Ok. 22 mies.                | Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) | 10 (29,4)                    | 34    | 1 (3,3)                    | 30          | 12,08 (1,44; 101,23)  | 0,26 (0,09; 0,43)  | TA<br>K |
|                              |  |        |                             | Całkowita odpowiedź na leczenie                                      | 2 (5,9)                      | 34    | 0 (0,0)                    | 30          | 6,77 (0,41; 111,30)   | 0,06 (-0,04; 0,15) | NIE     |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy                                     |  |  | Okres obserwacji (mediana)* | ENZ       |    | BSC     |    | OR (95% CI)             | RD (95% CI)           | IS      |
|----------------------|---|--|--|-----------------------------|-----------|----|---------|----|-------------------------|-----------------------|---------|
|                      |   |  |  |                             | n (%)     | N  | n (%)   | N  |                         |                       |         |
|                      | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania | Częściowa odpowiedź na leczenie                                      |  |                             | 8 (23,5)  | 34 | 1 (3,3) | 30 | 8,92<br>(1,04; 76,24)   | 0,20<br>(0,05; 0,36)  | TA<br>K |
|                      |   | Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) |  |                             | 27 (73,0) | 37 | 0 (0,0) | 50 | 29,09<br>(11,67; 72,51) | 0,73<br>(0,59; 0,87)  | TA<br>K |
|                      |   | Całkowita odpowiedź na leczenie                                      |  |                             | 4 (10,8)  | 37 | 0 (0,0) | 50 | 11,43<br>(1,52; 85,98)  | 0,11<br>(0,002; 0,21) | TA<br>K |
|                      |   | Częściowa odpowiedź na leczenie                                      |  |                             | 23 (62,2) | 37 | 0 (0,0) | 50 | 23,56<br>(9,04; 61,43)  | 0,62<br>(0,46; 0,78)  | TA<br>K |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC, natomiast według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby wynosił 9,6 mies. (mediana) i 3,4 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC, a w podgrupie chorych z przerzutami do płuc wynosił 15,5 mies. (mediana) oraz 3,9 mies. (mediana) odpowiednio w grupie ENZ oraz BSC

\*\*w abstrakcie *Higano 2014* podano informację, że wskazane odsetki są estymowane, a przedziały ufności wynoszą w grupie ENZ (95% CI: 75,1; 80,7) oraz w grupie BSC (95% CI: 2,3; 5,0)

\*\*\*estymowane odsetki

Źródło: opracowanie własne

## 8.7.7. Powikłania kostne

### 8.7.7.1. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie BSC. Odnotowano natomiast istotną statystycznie i istotną klinicznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych po zastosowaniu ENZ w porównaniu z BSC.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**  
**Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy                      | Okres obserwacji [mediana]***        | ENZ                       |     | BSC                       |     | HR (95% CI)         | IS  |
|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-----|---------------------------|-----|---------------------|-----|
|                      |                                    |                                      | Mediana [m-ce]            | N   | Mediana [m-ce]            | N   |                     |     |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Czas do wystąpienia pierwszego SRE | 20,8 mies. (ENZ) i 19,3 mies. (BSC)* | 31,1 (95% CI: 29,5; n/o)* | 872 | 31,3 (95% CI: 23,9; n/o)* | 845 | 0,72 (0,61; 0,84)** | TAK |

\* dane przedstawione w EMA 2014

\*\*w przypadku późno osiągniętych punktów końcowych HR jest bardziej miarodajny w ocenie efektu leczniczego niż estymowane mediany czasu do wystąpienia zdarzenia

\*\*\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

### 8.7.7.1. Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego

W grupie ENZ rozwój pierwszego powikłania kostnego odnotowano u istotnie statystycznie niższego odsetka niż w grupie BSC.

W tabeli poniżej zamieszczono dane szczegółowe.

**Tabela 18.**  
**Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy              | Okres obserwacji [mediana]*           | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|----------------------|----------------------------|---------------------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|                      |                            |                                       | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Pierwsze powikłanie kostne | 20,8 mies. (ENZ) i 19,3 mies. (BSC)** | 278 (31,9) | 872 | 309 (36,6) | 845 | 0,81 (0,66; 0,99) | -0,05 (-0,09; -0,002) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\*dane przedstawione w EMA 2014

Źródło: opracowanie własne

## 8.8. Podsumowanie oceny skuteczności

Skuteczność enzalutamidu w porównaniu z BSC została oceniona na podstawie badania randomizowanego PREVAIL. Dodatkowo w analizie uwzględniono wyniki dla tego badania przedstawione w 6 abstraktach konferencyjnych (Armstrong 2014, Beer 2014a, Evans 2014, Higano 2014, Saad 2014 oraz Tombal 2014) oraz w publikacji EMA 2014.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy skuteczności stosowania enzalutamidu oceniono według zaleceń GRADE [23].

W metodyce badania PREVAIL nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Jest to badanie randomizowane i podwójnie zaślepienie. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. W związku z powyższym jakość danych z tego badania należy ocenić jako wysoką.

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ są to punkty istotne klinicznie oraz są najbardziej miarodajnymi wyznacznikami skuteczności leczenia raka gruczołu krokowego.

Wykonana w analizie ocena skuteczności pozwala wnioskować, że zastosowanie ENZ + BSC w porównaniu z BSC wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego (wynik ogółem oraz większość analizowanych podgrup), czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (w tym chemioterapii cytotoksycznej), czasu do pogorszenia jakości życia (wynik ogółem) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno ocenianej na podstawie stężenia PSA, jak i na podstawie badania radiograficznego).



---

W opinii analityków za istotne klinicznie należy uznać wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego oraz na podstawie stężenie PSA) lub zgonu. Stosowanie enzalutamidu wiąże się z występowaniem mniejszej liczby zgonów niż w grupie BSC.

W grupie ENZ istotnie statystycznie rzadziej w porównaniu z grupą BSC występowała progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego) lub zgon.

W grupie stosującej ENZ istotnie statystycznie rzadziej stosowano leczenie przeciwnowotworowe w porównaniu do grupy otrzymującej BSC. Wyjątek stanowił sipuleucel-T, stosowany u zbliżonego odsetka chorych w grupie ENZ oraz BSC, w przypadku którego nie wykazano istotnych różnic między grupami.

Ponadto wykazano znamienne statystycznie przewagę enzalutamidu nad BSC w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych oraz częstości występowania pierwszego SRE. Co ważne, przewaga enzalutamidu w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych była także istotna klinicznie. Czas do wystąpienia pierwszego SRE był jednak zbliżony w obu grupach.

Należy podkreślić, że w grupie ENZ istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC występowała odpowiedź na leczenie (oceniana zarówno na podstawie stężenia PSA, jak i na podstawie zajęcia tkanek miękkich). Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z przerzutami do wątroby, w przypadku której nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą ENZ a BSC dla całkowitej odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie zajęcia tkanek miękkich.

Z uwagi na znaczne różnice w okresach obserwacji w grupie badanej i kontrolnej odstąpiono w analizie od obliczania parametrów NNT i NNH, w związku z czym określenie siły interwencji dla enzalutamidu jest niemożliwe.

Podsumowanie oceny skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela

Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania enzalutamidu względem BSC (lub BSC/LPN)

19.

| Punkt końcowy   |   | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                         | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |           |
|---|---|--|-------------------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------|
|   |   | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)             | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |           |
| Zgon  | W czasie ok. 22,2 mies.(ENZ) i 22,4 mies. (BSC) (mediana) | OR=0,70 (0,57; 0,86)   | RD=-0,08 (-0,12; -0,03) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|   | W czasie 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (BSC) (mediana)    | OR=0,71 (0,59; 0,87)   | RD=-0,08 (-0,13; -0,03) |  |             |                              |                                     |           |
| OS ogółem   | W czasie ok. 22,2 mies.(ENZ) i 22,4 mies. (BSC) (mediana) | HR=0,71 (0,60; 0,84)   | n/d                     | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|   | W czasie 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (BSC) (mediana)    | HR=0,73 (0,63; 0,85)   | n/d                     |  |             |                              |                                     |           |
| OS analiza w podgrupach w czasie ok. 22,2 mies.(ENZ) i 22,4 mies. (BSC) (mediana) | ECOG  | 0  | HR=0,70 (0,56; 0,87)    | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|   |   | 1  | HR=0,69 (0,53; 0,90)    |  |             |                              |                                     |           |
|   | Wiek [lata]   | < 75   | HR=0,77 (0,62; 0,96)    | n/d  | n/d         | n/d                          | Wysoka                              | Krytyczna |
|   |   | ≥ 75   | HR=0,60 (0,47; 0,79)    | n/d  |             |                              |                                     |           |

| Punkt końcowy |                                      |   | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|---------------|--------------------------------------|---|--|-------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
|               |                                      |   | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI) | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |
|               | Region                               | Ameryka Północna                              | n/d  | n/d         | HR=0,83 (0,60; 1,16)                                 | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|               |                                      | Europa  | HR=0,68 (0,54; 0,86)   | n/d         | n/d  | n/d         |                              |                                     |
|               |                                      | Pozostałe                                     | HR=0,62 (0,42; 0,92)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|               | Klasyfikacja w skali Gleasona        | ≤ 7   | HR=0,66 (0,51; 0,85)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|               |                                      | ≥ 8   | HR=0,77 (0,60; 0,97)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|               | Rodzaj progresji na początku badania | Ocena na podstawie PSA                        | HR=0,60 (0,45; 0,82)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|               |                                      | Ocena na podstawie PSA ± ocena radiograficzna | HR=0,75 (0,61; 0,92)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|               | Przerzuty do narządów wewnętrznych   | Tak   | n/d  | n/d         | HR=0,82 (0,55; 1,23)                                 | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|               |                                      | Nie   | HR=0,69 (0,57; 0,83)   | n/d         | n/d  | n/d         |                              |                                     |

| Punkt końcowy   |                   | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                      | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |                     | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|---|-------------------|--|----------------------|--|---------------------|------------------------------|-------------------------------------|
|   |                   | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)          | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI)         |                              |                                     |
| Przerzuty do wątroby  |                   | n/d  | n/d                  | HR=1,04 (0,57; 1,9)                                  | n/d                 | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Przerzuty do płuc   |                   | n/d  | n/d                  | HR=0,59 (0,33; 1,1)                                  | n/d                 | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Stężenie PSA na początku badania [ng/ml]                      | ≤ mediana (49,60) | n/d  | n/d                  | HR=0,78 (0,58; 1,05)                                 | n/d                 | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   | > mediana (49,60) | HR=0,61 (0,49; 0,75)   |                      | n/d  | n/d                 |                              |                                     |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej na początku badania [j /l] | ≤ mediana (185)   | HR=0,57 (0,43; 0,76)   | n/d                  | n/d  | n/d                 | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   | > mediana (185)   | HR=0,80 (0,65; 0,99)   | n/d                  |  |                     |                              |                                     |
| Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/l]                | ≤ mediana (130)   | HR=0,69 (0,55; 0,85)   | n/d                  | n/d  | n/d                 | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   | > mediana (130)   | HR=0,68 (0,52; 0,91)   | n/d                  |  |                     |                              |                                     |
| Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P            |                   | Ogółem   | HR=0,63 (0,54; 0,72) | n/d  | n/d                 | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   |                   | Przerzuty do wątroby   | n/d                  | n/d  | HR=0,47 (0,22; 1,0) | n/d                          | Wysoka                              |

| Punkt końcowy  |                               |                   | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|--|-------------------------------|-------------------|--|-------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
|  |                               |                   | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI) | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |
|  |                               | Przerzuty do płuc | n/d  | n/d         | HR=0,65 (0,37; 1,15)                                 | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu ogółem |                               |                   | HR=0,19 (0,15; 0,23)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| rPFS analiza w podgrupach  | ECOG                          | 0                 | HR=0,15 (0,11; 0,20)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |                               | 1                 | HR=0,27 (0,19; 0,37)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|  | Wiek [lata]                   | < 75              | HR=0,20 (0,15; 0,26)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |                               | ≥ 75              | HR=0,17 (0,12; 0,24)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|  | Region                        | Ameryka Północna  | HR=0,17 (0,12; 0,25)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |                               | Europa            | HR=0,21 (0,15; 0,28)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|  |                               | Pozostałe         | HR=0,14 (0,08; 0,25)   | n/d         |  |             |                              |                                     |
|  | Klasyfikacja w skali Gleasona | ≤ 7               | HR=0,16 (0,11; 0,22)   | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy                            |   |                 | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|--|---|-----------------|--|-------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
|  |   |                 | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI) | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |
|  |   | ≥ 8             | HR=0,23<br>(0,17; 0,31)  | n/d         |  |             |                              |                                     |
| Rodzaj progresji na początku badania     | Ocena na podstawie PSA                        |                 | HR=0,16<br>(0,11; 0,24)  | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | Ocena na podstawie PSA ± ocena radiograficzna |                 | HR=0,18<br>(0,14; 0,24)  | n/d         |  |             |                              |                                     |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych       | Tak   |                 | HR=0,28<br>(0,16; 0,49)  | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | Nie   |                 | HR=0,17<br>(0,14; 0,22)  | n/d         |  |             |                              |                                     |
| Przerzuty do wątroby                     |   |                 | HR=0,44<br>(0,22; 0,90)  | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Przerzuty do płuc                        |   |                 | HR=0,14<br>(0,06; 0,36)  | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Stężenie PSA na początku badania [ng/ml] | ≤ mediana (49,60)                             |                 | HR=0,16<br>(0,11; 0,23)  | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | > mediana (49,60)                             |                 | HR=0,18<br>(0,14; 0,24)  | n/d         |  |             |                              |                                     |
|  |   | ≤ mediana (185) | HR=0,14<br>(0,10; 0,20)  | n/d         | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy  |  |                         | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                            | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|--|--|-------------------------|--|----------------------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
|  |  |                         | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)                | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |
|  | Stężenie dehydrogenazy mleczanowej na początku badania [j/l] | > mediana (185)         | HR=0,23<br>(0,17; 0,31)  | n/d                        |  |             |                              |                                     |
|  | Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/l]               | ≤ mediana (130)         | HR=0,24<br>(0,18; 0,31)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |  | > mediana (130)         | HR=0,13<br>(0,09; 0,19)  | n/d                        |  |             |                              |                                     |
|  | Stosowanie bisfosfonianu lub denosumabu na początku badania  | Tak                     | HR=0,27<br>(0,18; 0,41)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Nie  |  | HR=0,16<br>(0,12; 0,21) | n/d  |                            |  |             |                              |                                     |
| Czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA                    | Ogółem   | HR=0,17<br>(0,15; 0,20) | n/d  | n/d                        | n/d  | Wysoka      | Krytyczna                    |                                     |
|  | Przerzuty do wątroby   | HR=0,25<br>(0,11; 0,56) | n/d  | n/d                        | n/d  | Wysoka      | Krytyczna                    |                                     |
|  | Przerzuty do płuc  | HR=0,12<br>(0,06; 0,22) | n/d  | n/d                        | n/d  | Wysoka      | Krytyczna                    |                                     |
| Progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego) lub zgon (ocena niezależnego ośrodka) |  |                         | OR=0,25<br>(0,19; 0,31)  | RD=-0,26<br>(-0,30; -0,22) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy  |  |                   | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                            | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|--|--|-------------------|--|----------------------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
|  |  |                   | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)                | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |
| Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej         | Ogółem   |                   | HR=0,35<br>(0,30; 0,40)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | Przerzuty do narządów wewnętrznych podczas kwalifikacji do badania | Tak               | HR=0,30<br>(0,20; 0,45)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |  | Nie               | HR=0,36<br>(0,31; 0,42)  | n/d                        |  |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | Przerzuty do wątroby   |                   | HR=0,37<br>(0,19; 0,71)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | Przerzuty do płuc  |                   | HR=0,26<br>(0,15; 0,43)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego ogółem |  |                   | HR=0,27<br>(0,24; 0,31)  | n/d                        | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego        | Dowolne leczenie przeciwnowotworowe                                |                   | OR=0,25<br>(0,20; 0,30)  | RD=-0,32<br>(-0,37; -0,28) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  | Co najmniej jeden lek przeciwnowotworowy                           | Ogółem            | OR=0,28<br>(0,23; 0,35)  | RD=-0,30<br>(-0,35; -0,26) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |  | Docetaksel        | OR=0,37<br>(0,31; 0,45)  | RD=-0,24<br>(-0,28; -0,19) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|  |  | Octan abirateronu | OR=0,31<br>(0,25; 0,38)  | RD=-0,25<br>(-0,29; -0,21) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |



| Punkt końcowy   |        |  | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                            | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |                          | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|---|--------|--|--|----------------------------|--|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
|   |        |  | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)                | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI)              |                              |                                     |
|   |        | Kabazytaksel   | OR=0,42<br>(0,29; 0,59)  | RD=-0,07<br>(-0,10; -0,04) | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   |        | Sipuleucel-T   | n/d  | n/d                        | OR=1,17<br>(0,50; 2,71)                              | RD=0,00<br>(-0,01; 0,01) | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   |        | Enzalutamid  | OR=0,23<br>(0,11; 0,47)  | RD=-0,03<br>(-0,05; -0,02) | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA   |        | Spadek stężenia PSA ≥50% względem wartości początkowych              | OR=98,40<br>(64,87; 149,27)                                      | RD=0,75<br>(0,71; 0,78)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   |        | Spadek stężenia PSA ≥90% względem wartości początkowych              | OR=75,18<br>(38,44; 147,04)                                      | RD=0,46<br>(0,42; 0,49)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA (spadek stężenia PSA ≥50% względem wartości początkowych) |        | Przerzuty do wątroby   | b/d  | b/d                        | b/d  | b/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   |        | Przerzuty do płuc  | b/d  | b/d                        | b/d  | b/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich  | Ogółem | Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) | OR=27,23<br>(16,47; 45,03)                                       | RD=0,54<br>(0,49; 0,59)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |
|   |        | Całkowita odpowiedź na leczenie                                      | OR=23,12<br>(8,37; 63,84)  | RD=0,19<br>(0,15; 0,23)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy  |  |  | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                            | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |                          | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |           |
|--|--|--|--|----------------------------|--|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------|
|  |  |  | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)                | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI)              |                              |                                     |           |
| Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania | Częściowa odpowiedź na leczenie                                      |  | OR=15,69<br>(9,01; 27,32)  | RD=0,35<br>(0,30; 0,40)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|  | Objektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) |  | OR=12,08<br>(1,44; 101,23)                                       | RD=0,26<br>(0,09; 0,43)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|  | Całkowita odpowiedź na leczenie                                      |  | n/d  | n/d                        | OR=6,77<br>(0,41; 111,30)                            | RD=0,06<br>(-0,04; 0,15) | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|  | Częściowa odpowiedź na leczenie                                      |  | OR=8,92<br>(1,04; 76,24)   | RD=0,20<br>(0,05; 0,36)    | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |
|  | Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania                    | Objektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) |  | OR=29,09<br>(11,67; 72,51) | RD=0,73<br>(0,59; 0,87)                              | n/d                      | n/d                          | Wysoka                              | Krytyczna |
|  |  | Całkowita odpowiedź na leczenie                                      |  | OR=11,43<br>(1,52; 85,98)  | RD=0,11<br>(0,002; 0,21)                             | n/d                      | n/d                          | Wysoka                              | Krytyczna |
|  |  | Częściowa odpowiedź na leczenie                                      |  | OR=23,56<br>(9,04; 61,43)  | RD=0,62<br>(0,46; 0,78)                              | n/d                      | n/d                          | Wysoka                              | Krytyczna |
| Czas do wystąpienia pierwszego SRE                   |  |  | HR=0,72<br>(0,61; 0,84)  | n/d                        | n/d  | n/d                      | Wysoka                       | Krytyczna                           |           |

| Punkt końcowy                        | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |                             | Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami |             | Jakość wyników w skali GRADE | Waga punktu końcowego w skali GRADE |
|--------------------------------------|--|-----------------------------|--|-------------|------------------------------|-------------------------------------|
|                                      | OR/HR (95% CI)   | RD (95% CI)                 | OR/HR (95% CI)                                       | RD (95% CI) |                              |                                     |
| Częstość występowania pierwszego SRE | OR=0,81<br>(0,66; 0,99)  | RD=-0,05<br>(-0,09; -0,002) | n/d  | n/d         | Wysoka                       | Krytyczna                           |

Źródło: opracowanie własne

## 8.9. Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu w porównaniu z BSC

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu w porównaniu z BSC został oceniony na podstawie następujących punktów końcowych<sup>42</sup>:

- ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane (analiza ogółem i w podgrupach);
- ⊗ zdarzenia niepożądane (analiza ogółem i w podgrupie) oraz zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia nasilenia;
- ⊗ poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania oraz pozostałe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (analiza ogółem i w podgrupie).

W analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla chorych, którzy nie otrzymali przydzielonej interwencji.

Wszystkie zdarzenia i działania niepożądane raportowano w okresie leczenia oraz przez kolejne 28 dni od podania ostatniej dawki leku, rozpoczęcia podawania cytotoksycznej chemioterapii lub enzalutamidu, w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze. W grupie ENZ mediana okresu raportowania wyniosła 17,1 miesiąca, a w grupie BSC – 5,4 miesiąca.

W analizie nie przedstawiono częstości występowania zdarzeń w zależności od czasu ich wystąpienia od chwili rozpoczęcia leczenia.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczono parametry OR i RD wraz z 95% przedziałami ufności. Obliczony parametr RD służył do określenia, czy różnica między grupami jest istotna statystycznie. Ze względu na znaczne różnice w okresach leczenia oraz raportowania zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej odstąpiono od obliczania parametrów NNT

---

<sup>42</sup> o ile nie wskazano inaczej, autorzy nie określili, jaki był związek zdarzeń niepożądanych z zastosowanym leczeniem

i NNH. W opinii analityków różnice między tymi okresami raportowania można uznać za znaczące.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. ciężkie zdarzenia niepożądane), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na niekorzyść interwencji badanej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 8.7.

Według Cochrane Handbook [24] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – 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.

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

### 8.9.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela** 20.  
**Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)   | Punkt końcowy                              | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)        | IS  |
|--|--|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------------|-----|
|  |  | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                   |                    |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)** |  |          |     |          |     |                   |                    |     |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu* | 37 (4,2) | 871 | 32 (3,8) | 844 | 1,13 (0,69; 1,82) | 0,00 (-0,01; 0,02) | NIE |

\*najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi prowadzącymi do zgonu były: progresja choroby oraz ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego (częstość występowania podobna w obydwu grupach)

\*\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały u zbliżonej liczby chorych w grupie ENZ i BSC (do 3%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ostra niewydolność nerek oraz zatorowość płucna występowały ze zbliżoną częstością w grupie ENZ i BSC (u mniej niż 1% chorych), a różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela**  
**Ciężkie działania niepożądane na podstawie badania PREVAIL**

21.

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                        | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|---|--------------------------------------|----------|-----|----------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
|   |                                      | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                    |                       |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |                                      |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Ciężkie działania niepożądane ogółem | 25 (2,9) | 871 | 22 (2,6) | 844 | 1,10 (0,62; 1,97)  | 0,00 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|   | Ostra niewydolność nerek             | 3 (0,3)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 2,91 (0,30; 28,07) | 0,00 (-0,002; 0,01)   | NIE |
|   | Zatorowość płucna                    | 0 (0,0)  | 871 | 3 (0,4)  | 844 | 0,13 (0,01; 1,26)  | -0,004 (-0,01; 0,001) | NIE |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.3. Działania niepożądane

Działania niepożądane ogółem wystąpiły u 65,0% chorych stosujących ENZ oraz 49,9% chorych przyjmujących BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak podkreślić, że okres monitorowania zdarzeń w grupie ENZ był znacznie dłuższy niż w grupie BSC.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (u co najmniej u 15% chorych) w grupie otrzymującej enzalutamid były: zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia naczyniowe ogółem, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem i zmęczenie. Natomiast w grupie otrzymującej BSC u co najmniej u 15% chorych odnotowano zaburzenia żołądka i jelit ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem oraz zmęczenie.

Istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej ENZ w porównaniu do grupy stosującej BSC występowały: zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia smaku, ból głowy, zaburzenia naczyniowe ogółem, uderzenia gorąca, nadciśnienie

---

(niezależnie od stopnia nasilenia oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia), zaparcia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, zmęczenie oraz astenia.

Wymioty występowały natomiast znamienne statystycznie częściej w przypadku chorych stosujących BSC w porównaniu do grupy stosującej ENZ.

W przypadku pozostałych raportowanych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela**  
**Działania niepożądane na podstawie badania *PREVAIL***

22.

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                                     | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)            | IS  |
|---|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|------------------------|-----|
|   |   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                        |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |            |     |            |     |                   |                        |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Działania niepożądane ogółem                      | 566 (65,0) | 871 | 421 (49,9) | 844 | 1,86 (1,54; 2,26) | 0,15 (0,10; 0,20)      | TAK |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                     |   |            |     |            |     |                   |                        |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem        | 71 (8,2)   | 871 | 61 (7,2)   | 844 | 1,14 (0,80; 1,63) | 0,01 (-0,02; 0,03)     | NIE |
|   | Zmniejszone łaknienie                             | 62 (7,1)   | 871 | 56 (6,6)   | 844 | 1,08 (0,74; 1,57) | 0,00 (-0,02; 0,03)     | NIE |
| Zaburzenia psychiczne   |   |            |     |            |     |                   |                        |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Zaburzenia psychiczne ogółem                      | 32 (3,7)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 1,86 (1,02; 3,37) | 0,02 (0,0009; 0,03)    | TAK |
|   | Bezsensacja                                       | 17 (2,0)   | 871 | 11 (1,3)   | 844 | 1,51 (0,70; 3,24) | 0,01 (-0,01; 0,02)     | NIE |
| Zaburzenia układu nerwowego   |   |            |     |            |     |                   |                        |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Zaburzenia układu nerwowego ogółem                | 157 (18,0) | 871 | 76 (9,0)   | 844 | 2,22 (1,66; 2,98) | 0,09 (0,06; 0,12)      | TAK |
|   | Zaburzenia smaku                                  | 47 (5,4)   | 871 | 20 (2,4)   | 844 | 2,35 (1,38; 4,00) | 0,03 (0,01; 0,05)      | TAK |
|   | Ból głowy   | 33 (3,8)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 1,92 (1,06; 3,47) | 0,02 (0,002; 0,03)     | TAK |
|   | Zawroty głowy                                     | 24 (2,8)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 1,38 (0,74; 2,58) | 0,01 (-0,01; 0,02)     | NIE |
|   | Ospałość  | 14 (1,6)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 0,79 (0,39; 1,62) | -0,004 (-0,02; 0,01)   | NIE |
| Zaburzenia serca  |   |            |     |            |     |                   |                        |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Wydłużenie odstępu QT $\geq$ 3. stopnia nasilenia | 0 (0,0)    | 871 | 4 (0,5)    | 844 | 0,13 (0,02; 0,93) | -0,005 (-0,01; 0,0004) | NIE |
| Zaburzenia naczyniowe   |   |            |     |            |     |                   |                        |     |
|   | Zaburzenia naczyniowe ogółem                      | 167 (19,2) | 871 | 68 (8,1)   | 844 | 2,71 (2,01; 3,65) | 0,11 (0,08; 0,14)      | TAK |



| Badanie (publikacja)                              | Punkt końcowy  | ENZ                    |          | BSC        |          | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS                |     |
|---|--|------------------------|----------|------------|----------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----|
|   |  | n (%)                  | N        | n (%)      | N        |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                | Uderzenia gorąca   | 117 (13,4)             | 871      | 48 (5,7)   | 844      | 2,57 (1,81; 3,65) | 0,08 (0,05; 0,10)     | TAK               |     |
|   | Nadciśnienie   | Ogółem                 | 41 (4,7) | 871        | 11 (1,3) | 844               | 3,74 (1,91; 7,33)     | 0,03 (0,02; 0,05) | TAK |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 24 (2,8) | 871        | 6 (0,7)  | 844               | 3,96 (1,61; 9,73)     | 0,02 (0,01; 0,03) | TAK |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        |  |                        |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem                        | 239 (27,4)             | 871      | 206 (24,4) | 844      | 1,17 (0,94; 1,45) | 0,03 (-0,01; 0,07)    | NIE               |     |
|   | Nudności   | 116 (13,3)             | 871      | 110 (13,0) | 844      | 1,03 (0,77; 1,36) | 0,00 (-0,03; 0,03)    | NIE               |     |
|   | Biegunka   | 58 (6,7)               | 871      | 46 (5,5)   | 844      | 1,24 (0,83; 1,84) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE               |     |
|   | Zaparcia   | 58 (6,7)               | 871      | 33 (3,9)   | 844      | 1,75 (1,13; 2,72) | 0,03 (0,01; 0,05)     | TAK               |     |
|   | Wymioty  | 15 (1,7)               | 871      | 29 (3,4)   | 844      | 0,49 (0,26; 0,93) | -0,02 (-0,03; -0,002) | TAK               |     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |  |                        |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem              | 63 (7,2)               | 871      | 37 (4,4)   | 844      | 1,70 (1,12; 2,58) | 0,03 (0,01; 0,05)     | TAK               |     |
|   | Nadmierna potliwość                                      | 18 (2,1)               | 871      | 12 (1,4)   | 844      | 1,46 (0,70; 3,06) | 0,01 (-0,01; 0,02)    | NIE               |     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |  |                        |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem | 75 (8,6)               | 871      | 71 (8,4)   | 844      | 1,03 (0,73; 1,44) | 0,00 (-0,02; 0,03)    | NIE               |     |
|   | Bóle stawów  | 25 (2,9)               | 871      | 18 (2,1)   | 844      | 1,36 (0,73; 2,50) | 0,01 (-0,01; 0,02)    | NIE               |     |
|   | Bóle mięśni  | 13 (1,5)               | 871      | 17 (2,0)   | 844      | 0,74 (0,36; 1,53) | -0,01 (-0,02; 0,01)   | NIE               |     |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |  |                        |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem       | 306 (35,1)             | 871      | 192 (22,7) | 844      | 1,84 (1,49; 2,28) | 0,12 (0,08; 0,17)     | TAK               |     |
|   | Zmęczenie  | 220 (25,3)             | 871      | 143 (16,9) | 844      | 1,66 (1,31; 2,10) | 0,08 (0,04; 0,12)     | TAK               |     |
|   | Obrzęk obwodowy  | 29 (3,3)               | 871      | 16 (1,9)   | 844      | 1,78 (0,96; 3,31) | 0,01 (-0,0007; 0,03)  | NIE               |     |
|   | Astenia  | 67 (7,7)               | 871      | 29 (3,4)   | 844      | 2,34 (1,50; 3,66) | 0,04 (0,02; 0,06)     | TAK               |     |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych       |  |                        |          |            |          |                   |                       |                   |     |

| Badanie<br>(publikacja) | Punkt końcowy                                      | ENZ      |     | BSC      |     | OR<br>(95% CI)    | RD<br>(95% CI)     | IS  |
|-------------------------|--|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------------|-----|
|                         |  | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                   |                    |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)   | Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem | 47 (5,4) | 871 | 40 (4,7) | 844 | 1,15 (0,74; 1,77) | 0,01 (-0,01; 0,03) | NIE |
|                         | Zmniejszenie masy ciała                            | 20 (2,3) | 871 | 17 (2,0) | 844 | 1,14 (0,59; 2,20) | 0,00 (-0,01; 0,02) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

---

#### 8.9.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była nieznacznie wyższa w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej BSC, a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak mieć na uwadze, że okres monitorowania zdarzeń w grupie ENZ był znacznie dłuższy. Ponadto spodziewanym efektem dodania enzalutamidu do BSC może być większa liczba zdarzeń niepożądanych w porównaniu z przyjmowaniem wyłącznie leków podawanych w ramach BSC. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2014* mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie została osiągnięta w grupie stosującej ENZ, natomiast w grupie chorych przyjmujących BSC wynosiła 23,3 miesiąca.

W podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością jak w populacji ogólnej. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Omdlenie oraz złamanie szyjki kości udowej występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC, natomiast zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz wodonercze występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie ENZ. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały u więcej niż 7% chorych w żadnej z grup.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania PREVAIL**

**23.**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy   | ENZ   |            | BSC   |            | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                    |     |
|---|---|---|------------|-------|------------|-------------|-------------------|-----------------------|-----|
|   |   | n (%)   | N          | n (%) | N          |             |                   |                       |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |   |            |       |            |             |                   |                       |     |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane   |   |   |            |       |            |             |                   |                       |     |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Ciężkie zdarzenia niepożądane   | Ogółem  | 279 (32,0) | 871   | 226 (26,8) | 844         | 1;29 (1;05; 1;59) | 0,05 (0,01; 0,10)     | TAK |
| PREVAIL (Higano 2014)   |   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 35 (35,7)  | 98    | 33 (31,1)  | 106         | 1;23 (0;69; 2;20) | 0,05 (-0,08; 0,18)    | NIE |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                      |   |   |            |       |            |             |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem                                   |   | 38 (4,4)   | 871   | 28 (3,3)   | 844         | 1,33 (0,81; 2,19) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |
|   | Zapalenie płuc  |   | 10 (1,1)   | 871   | 6 (0,7)    | 844         | 1,62 (0,59; 4,48) | 0,00 (-0,005; 0,01)   | NIE |
|   | Zakażenie dróg moczowych  |   | 6 (0,7)    | 871   | 5 (0,6)    | 844         | 1,16 (0,35; 3,83) | 0,00 (-0,01; 0,01)    | NIE |
|   | Posocznica moczowa  |   | 5 (0,6)    | 871   | 3 (0,4)    | 844         | 1,62 (0,39; 6,79) | 0,00 (-0,004; 0,01)   | NIE |
|   | Posocznica  |   | 1 (0,1)    | 871   | 4 (0,5)    | 844         | 0,24 (0,03; 2,16) | -0,004 (-0,01; 0,002) | NIE |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)    |   |   |            |       |            |             |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ogółem |   | 56 (6,4)   | 871   | 37 (4,4)   | 844         | 1,50 (0,98; 2,30) | 0,02 (-0,0009; 0,04)  | NIE |
|   | Ból nowotworowy   |   | 17 (2,0)   | 871   | 17 (2,0)   | 844         | 0,97 (0,49; 1,91) | -0,0006 (-0,01; 0,01) | NIE |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                      |   |   |            |       |            |             |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem                                   |   | 17 (2,0)   | 871   | 9 (1,1)    | 844         | 1,85 (0,82; 4,17) | 0,01 (-0,003; 0,02)   | NIE |
|   | Niedokrwistość  |   | 14 (1,6)   | 871   | 8 (0,9)    | 844         | 1,71 (0,71; 4,09) | 0,01 (-0,004; 0,02)   | NIE |
| Zaburzenia psychiczne   |   |   |            |       |            |             |                   |                       |     |

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy   | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|---|---|----------|-----|----------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
|   |   | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia psychiczne ogółem  | 2 (0,2)  | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 0,28 (0,06; 1,33)  | -0,01 (-0,01; 0,0009) | NIE |
|   | Stan splątania  | 1 (0,1)  | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 0,24 (0,03; 2,16)  | -0,004 (-0,01; 0,00)  | NIE |
|   | Zaburzenia umysłowe   | 0 (0,0)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)  | -0,002 (-0,01; 0,002) | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |   |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia układu nerwowego ogółem                                    | 57 (6,5) | 871 | 43 (5,1) | 844 | 1,30 (0,87; 1,96)  | 0,01 (-0,01; 0,04)    | NIE |
|   | Ucisk rdzenia kręgowego   | 28 (3,2) | 871 | 24 (2,8) | 844 | 1,13 (0,65; 1,97)  | 0,00 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|   | Omdlenie  | 6 (0,7)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,20 (1,45; 35,79) | 0,01 (0,0009; 0,01)   | TAK |
|   | Zespół ogona końskiego  | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,00 (-0,0004; 0,01)  | NIE |
|   | Zdarzenie naczyniowo-mózgowe  | 4 (0,5)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 3,89 (0,43; 34,87) | 0,00 (-0,002; 0,01)   | NIE |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |   |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia serca ogółem   | 27 (3,1) | 871 | 18 (2,1) | 844 | 1,47 (0,80; 2,69)  | 0,01 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|   | Migotanie przedsionków  | 6 (0,7)  | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 0,97 (0,31; 3,02)  | -0,0002 (-0,01; 0,01) | NIE |
|   | Choroba niedokrwienna serca   | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,00 (-0,0004; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |   |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia naczyniowe ogółem  | 16 (1,8) | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 2,24 (0,92; 5,47)  | 0,01 (-0,0007; 0,02)  | NIE |
|   | Zakrzepica żył głębokich  | 4 (0,5)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 1,94 (0,35; 10,63) | 0,00 (-0,003; 0,01)   | NIE |
|   | Nadciśnienie  | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,00 (-0,0004; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |   |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem | 21 (2,4) | 871 | 18 (2,1) | 844 | 1,13 (0,60; 2,14)  | 0,00 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|   | Zatorowość płucna   | 5 (0,6)  | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 0,69 (0,22; 2,18)  | -0,003 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |   |          |     |          |     |                    |                       |     |

| Badanie (publikacja)                                     | Punkt końcowy  | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|--|--|----------|-----|----------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
|  |  | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem                        | 27 (3,1) | 871 | 16 (1,9) | 844 | 1,66 (0,89; 3,10)  | 0,01 (-0,003; 0,03)   | NIE |
|  | Zaparcia   | 4 (0,5)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,77 (0,21; 2,89)  | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |  |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem | 28 (3,2) | 871 | 32 (3,8) | 844 | 0,84 (0,50; 1,41)  | -0,01 (-0,02; 0,01)   | NIE |
|  | Złamanie patologiczne                                    | 10 (1,1) | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 1,95 (0,66; 5,73)  | 0,01 (-0,003; 0,01)   | NIE |
|  | Ból pleców   | 4 (0,5)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,77 (0,21; 2,89)  | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|  | Ból kości  | 3 (0,3)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,58 (0,14; 2,43)  | -0,003 (-0,01; 0,004) | NIE |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |  |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem                 | 39 (4,5) | 871 | 60 (7,1) | 844 | 0,61 (0,40; 0,93)  | -0,03 (-0,05; -0,004) | TAK |
|  | Zatrzymanie moczu  | 10 (1,1) | 871 | 13 (1,5) | 844 | 0,74 (0,32; 1,70)  | -0,004 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|  | Krwiomocz  | 5 (0,6)  | 871 | 12 (1,4) | 844 | 0,40 (0,14; 1,14)  | -0,01 (-0,02; 0,001)  | NIE |
|  | Niedrożność dróg moczowych                               | 7 (0,8)  | 871 | 8 (0,9)  | 844 | 0,85 (0,31; 2,35)  | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|  | Wodonercze   | 0 (0,0)  | 871 | 11 (1,3) | 844 | 0,13 (0,04; 0,42)  | -0,01 (-0,02; -0,01)  | TAK |
|  | Ostra niewydolność nerek                                 | 5 (0,6)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,97 (0,28; 3,36)  | -0,0002 (-0,01; 0,01) | NIE |
|  | Niedrożność moczowodu                                    | 4 (0,5)  | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 0,97 (0,24; 3,89)  | -0,0001 (-0,01; 0,01) | NIE |
|  | Uropatia zaporowa  | 2 (0,2)  | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 0,32 (0,06; 1,60)  | -0,005 (-0,01; 0,002) | NIE |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |  |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem       | 32 (3,7) | 871 | 27 (3,2) | 844 | 1,15 (0,69; 1,94)  | 0,00 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|  | Ogólne pogorszenie stanu zdrowia                         | 14 (1,6) | 871 | 10 (1,2) | 844 | 1,36 (0,60; 3,08)  | 0,00 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|  | Progresja choroby**                                      | 3 (0,3)  | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 0,41 (0,11; 1,60)  | -0,005 (-0,01; 0,002) | NIE |
|  | Zgon**   | 4 (0,5)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 3,89 (0,43; 34,87) | 0,00 (-0,002; 0,01)   | NIE |
|  | Zmęczenie  | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,00 (-0,0004; 0,01)  | NIE |

| Badanie<br>(publikacja)                          | Punkt końcowy   | ENZ      |     | BSC      |     | OR<br>(95% CI)     | RD<br>(95% CI)      | IS  |
|--|---|----------|-----|----------|-----|--------------------|---------------------|-----|
|  |   | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                    |                     |     |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b> |   |          |     |          |     |                    |                     |     |
| <i>PREVAIL<br/>(EMA 2014)</i>                    | <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem</b> | 31 (3,6) | 871 | 18 (2,1) | 844 | 1,69 (0,94; 3,05)  | 0,01 (-0,001; 0,03) | NIE |
|  | <b>Upadek</b>   | 7 (0,8)  | 871 | 3 (0,4)  | 844 | 2,27 (0,59; 8,81)  | 0,00 (-0,003; 0,01) | NIE |
|  | <b>Złamanie szyjki kości udowej</b>                     | 5 (0,6)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,20 (1,24; 41,63) | 0,01 (0,0002; 0,01) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\*brak danych dla czego zdarzenia zaklasyfikowano jako zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.9.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (odpowiednio 96,9% i 93,2%). Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia również odnotowano u podobnego odsetka badanych w obydwu grupach (odpowiednio 42,9% i 37,1%). Zarówno w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia ogółem, różnice między grupami były istotne statystycznie na niekorzyść grupy stosującej enzalutamid. Należy jednak zaznaczyć, że mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego o co najmniej 3. stopniu nasilenia była prawie 2 razy dłuższa dla grupy chorych otrzymujących enzalutamid w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo należy podkreślić, że okres monitorowania zdarzeń w grupie ENZ był znacznie dłuższy. Co więcej, spodziewanym efektem dodania enzalutamidu do BSC może być większa liczba zdarzeń niepożądanych w porównaniu z przyjmowaniem wyłącznie leków podawanych w ramach BSC.

W podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością jak w populacji ogólnej.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---



### 8.9.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

#### Tabela

24.

#### Zdarzenia niepożądane ogółem na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                                       | ENZ   |            | BSC   |            | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                 |     |
|---|---|---|------------|-------|------------|-------------|-------------------|--------------------|-----|
|   |   | n (%)   | N          | n (%) | N          |             |                   |                    |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |   |            |       |            |             |                   |                    |     |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014)  | Zdarzenia niepożądane ogółem                        | Ogółem  | 844 (96,9) | 871   | 787 (93,2) | 844         | 2,26 (1,42; 3,62) | 0,04 (0,02; 0,06)  | TAK |
| <i>PREVAIL</i> (Higano 2014)  |   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 94 (95,9)  | 98    | 98 (92,5)  | 106         | 1,92 (0,56; 6,58) | 0,03 (-0,03; 0,10) | NIE |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014)  | Zdarzenia niepożądane $\geq$ 3. stopnia nasilenia** | Ogółem  | 374 (42,9) | 871   | 313 (37,1) | 844         | 1,28 (1,05; 1,55) | 0,06 (0,01; 0,10)  | TAK |
| <i>PREVAIL</i> (Higano 2014)  |   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 47 (48,0)  | 98    | 38 (35,8)  | 106         | 1,65 (0,94; 2,89) | 0,12 (-0,01; 0,26) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\*mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niepożądanego o co najmniej 3. stopniu nasilenia wynosiła 22,3 miesiąca dla grupy ENZ i 13,3 miesiąca dla grupy BSC

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.9.5.2. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

W grupie ENZ zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC, odpowiednio 40% i 27%. Należy jednak zauważyć, że po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC. W przypadku poszczególnych zdarzeń jedynie w przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ENZ.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

---

**Tabela**  
**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze na podstawie badania PREVAIL**

25.

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                             |                           | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|---|---|---------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|   |   |                           | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |                           |            |     |            |     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem | Ogółem**                  | 349 (40,1) | 871 | 228 (27,0) | 844 | 1,81 (1,47; 2,21) | 0,13 (0,09; 0,17)    | TAK |
|   |   | ≥ 3. stopnia nasilenia*** | 45 (5,2)   | 871 | 37 (4,4)   | 844 | 1,19 (0,76; 1,86) | 0,01 (-0,01; 0,03)   | NIE |
|   | Zakażenia dróg moczowych                  | Ogółem                    | 58 (6,7)   | 871 | 58 (6,9)   | 844 | 0,97 (0,66; 1,41) | -0,002 (-0,03; 0,02) | NIE |
|   |   | ≥ 3. stopnia nasilenia    | 13 (1,5)   | 871 | 11 (1,3)   | 844 | 1,15 (0,51; 2,58) | 0,00 (-0,01; 0,01)   | NIE |
|   | Zapalenie płuc ≥ 3. stopnia nasilenia     |                           | 11 (1,3)   | 871 | 7 (0,8)    | 844 | 1,53 (0,59; 3,96) | 0,00 (-0,01; 0,01)   | NIE |
|   | Zapalenie nosogardzieli                   |                           | 62 (7,1)   | 871 | 42 (5,0)   | 844 | 1,46 (0,98; 2,19) | 0,02 (-0,001; 0,04)  | NIE |
|   | Zakażenie górnych dróg oddechowych        |                           | 53 (6,1)   | 871 | 30 (3,6)   | 844 | 1,76 (1,11; 2,78) | 0,03 (0,01; 0,05)    | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 47,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 62,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

\*\*\* po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 4,6 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 8,3 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

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

Zdarzenia zaliczające się do kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach, nie większą niż 6%. W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.

**Tabela 26.**  
**Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy   | ENZ      |     | BSC      |    | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|---|---|----------|-----|----------|----|-------------------|----------------------|-----|
|   |   | n (%)    | N   | n (%)    | N  |                   |                      |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |          |     |          |    |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) $\geq$ 3. stopnia nasilenia ogółem | 52 (6,0) | 871 | 38 (4,5) | 84 | 1,35 (0,88; 2,07) | 0,01 (-0,01; 0,04)   | NIE |
|   | Ból związany z obecnością przerzutów $\geq$ 3. stopnia nasilenia  | 14 (1,6) | 871 | 16 (1,9) | 84 | 0,85 (0,41; 1,74) | -0,003 (-0,02; 0,01) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.4. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zaburzeń krwi i układu chłonnego. Zdarzenia te występowały nie częściej niż u 10% chorych w obu grupach.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

**Tabela 27.**  
**Zaburzenia krwi i układu chłonnego na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                             | ENZ                         |           | BSC   |           | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                   |     |
|---|---|-----------------------------|-----------|-------|-----------|-------------|-------------------|----------------------|-----|
|   |   | n (%)                       | N         | n (%) | N         |             |                   |                      |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |                             |           |       |           |             |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem | Ogółem                      | 87 (10,0) | 871   | 86 (10,2) | 844         | 0,98 (0,71; 1,34) | -0,002 (-0,03; 0,03) | NIE |
|   |   | $\geq$ 3. stopnia nasilenia | 37 (4,2)  | 871   | 31 (3,7)  | 844         | 1,16 (0,72; 1,89) | 0,01 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|   | Niedokrwistość                            | Ogółem                      | 66 (7,6)  | 871   | 69 (8,2)  | 844         | 0,92 (0,65; 1,31) | -0,01 (-0,03; 0,02)  | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy |                        | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)        | IS  |
|----------------------|---------------|------------------------|----------|-----|----------|-----|-------------------|--------------------|-----|
|                      |               |                        | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                   |                    |     |
|                      |               | ≥ 3. stopnia nasilenia | 29 (3,3) | 871 | 25 (3,0) | 844 | 1,13 (0,66; 1,94) | 0,00 (-0,01; 0,02) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.5. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ w porównaniu z grupą BSC. Zdarzenia te nie występowały jednak częściej niż u 30% chorych. W przypadku poszczególnych zdarzeń z tej kategorii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

#### Tabela

28.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                              |                        | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|---|--|------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|   |  |                        | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |  |                        |            |     |            |     |                   |                       |     |
| <i>PREVAIL (EMA 2014)</i>   | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem |                        | 240 (27,6) | 871 | 193 (22,9) | 844 | 1,28 (1,03; 1,60) | 0,05 (0,01; 0,09)     | TAK |
| <i>PREVAIL (Beer 2014)</i>  | Zmniejszone łaknienie                      | Ogółem                 | 158 (18,1) | 871 | 136 (16,1) | 844 | 1,15 (0,90; 1,48) | 0,02 (-0,02; 0,06)    | NIE |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 2 (0,2)    | 871 | 6 (0,7)    | 844 | 0,32 (0,06; 1,60) | -0,005 (-0,01; 0,002) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.6. Zaburzenia psychiczne

Zaburzenia psychiczne, w tym bezsenność, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. Zdarzenia psychiczne ogółem odnotowano u niemal 19% w grupie ENZ oraz u niemal 12% w grupie BSC. Po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek bezsenność występowała rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

**Tabela**

**29.**

**Zaburzenia psychiczne na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                | ENZ        |     | BSC       |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS  |
|---|------------------------------|------------|-----|-----------|-----|-------------------|---------------------|-----|
|   |                              | n (%)      | N   | n (%)     | N   |                   |                     |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |                              |            |     |           |     |                   |                     |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia psychiczne ogółem | 161 (18,5) | 871 | 99 (11,7) | 844 | 1,71 (1,30; 2,24) | 0,07 (0,03; 0,10)   | TAK |
|   | Bezsennaść**                 | 70 (8,0)   | 871 | 47 (5,6)  | 844 | 1,48 (1,01; 2,17) | 0,02 (0,0009; 0,05) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 6,3 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 8,7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

**8.9.5.7. Zaburzenia układu nerwowego**

Zaburzenia układu nerwowego ogółem odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. W grupie ENZ wystąpiły one u 46% chorych, natomiast w grupie BSC u 30% chorych. Znamienne statystycznie częściej w grupie ENZ odnotowano także ból głowy ogółem oraz zaburzenia smaku. Należy zauważyć, że po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, ból głowy ogółem występował rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC. Pozostałe zdarzenia z tej kategorii występowały u zbliżonego odsetka chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela**  
**Zaburzenia układu nerwowego na podstawie badania PREVAIL**

30.

| Badanie (publikacja)   | Punkt końcowy                                  |                        | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|--|--|------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|  |  |                        | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| <b>Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)*</b> |  |                        |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Zaburzenia układu nerwowego ogółem             | Ogółem                 | 403 (46,3) | 871 | 253 (30,0) | 844 | 2,01 (1,65; 2,45) | 0,16 (0,12; 0,21)     | TAK |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 73 (8,4)   | 871 | 53 (6,3)   | 844 | 1,37 (0,95; 1,97) | 0,02 (-0,004; 0,05)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Ból głowy                                      | Ogółem**               | 91 (10,4)  | 871 | 59 (7,0)   | 844 | 1,55 (1,10; 2,19) | 0,03 (0,01; 0,06)     | TAK |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 2 (0,2)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 0,65 (0,11; 3,87) | -0,001 (-0,01; 0,004) | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Ucisk rdzenia kręgowego ≥ 3. stopnia nasilenia |                        | 33 (3,8)   | 871 | 24 (2,8)   | 844 | 1,35 (0,79; 2,30) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |
|  | Omdlenie ≥ 3. stopnia nasilenia                |                        | 14 (1,6)   | 871 | 8 (0,9)    | 844 | 1,71 (0,71; 4,09) | 0,01 (-0,004; 0,02)   | NIE |
|  | Zawroty głowy                                  |                        | 76 (8,7)   | 871 | 53 (6,3)   | 844 | 1,43 (0,99; 2,05) | 0,02 (-0,0004; 0,05)  | NIE |
|  | Zaburzenia smaku                               |                        | 66 (7,6)   | 871 | 31 (3,7)   | 844 | 2,15 (1,39; 3,33) | 0,04 (0,02; 0,06)     | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 9,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 12,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.8. Zaburzenia oka

Zaburzenia oka o co najmniej 3. stopniu nasilenia ogółem, w tym zaćma oraz zaćma i zabieg chirurgiczny związany z zaćmą występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. Zdarzenia te nie występowały jednak częściej niż u 2% chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela**  
**Zaburzenia oka na podstawie badania *PREVAIL***

31.

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy  | ENZ      |     | BSC     |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)        | IS  |
|---|--|----------|-----|---------|-----|---------------------|--------------------|-----|
|   |  | n (%)    | N   | n (%)   | N   |                     |                    |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |  |          |     |         |     |                     |                    |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Zaburzenia oka ≥ 3. stopnia nasilenia ogółem                           | 14 (1,6) | 871 | 2 (0,2) | 844 | 6,88 (1,56; 30,35)  | 0,01 (0,005; 0,02) | TAK |
|   | Zaćma oraz zabieg chirurgiczny związany z zaćmą ≥ 3. stopnia nasilenia | 11 (1,3) | 871 | 2 (0,2) | 844 | 5,38 (1,19; 24,37)  | 0,01 (0,002; 0,02) | TAK |
|   | Zaćma ≥ 3. stopnia nasilenia   | 11 (1,3) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 10,78 (1,39; 83,70) | 0,01 (0,004; 0,02) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.9. Zaburzenia naczyniowe

Zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym zaburzenia naczyniowe o co najmniej 3. stopniu nasilenia) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. Niezależnie od stopnia nasilenia występowały u 35% w grupie ENZ, natomiast w grupie BSC u 17% chorych. W przypadku poszczególnych zdarzeń z tej kategorii istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC występowało nadciśnienie ogółem, w 3. stopniu nasilenia oraz u chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych a także uderzenia gorąca ogółem.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie wyników.



**Tabela**  
**Zaburzenia naczyniowe na podstawie badania PREVAIL**

32.

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                |   | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)          | IS  |
|---|------------------------------|---|------------|-----|------------|-----|---------------------|----------------------|-----|
|   |                              |   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                     |                      |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |                              |   |            |     |            |     |                     |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia naczyniowe ogółem | Ogółem  | 302 (34,7) | 871 | 141 (16,7) | 844 | 2,65 (2,11; 3,33)   | 0,18 (0,14; 0,22)    | TAK |
|   |                              | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 69 (7,9)   | 871 | 26 (3,1)   | 844 | 2,71 (1,71; 4,29)   | 0,05 (0,03; 0,07)    | TAK |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Nadciśnienie                 | Ogółem#   | 117 (13,4) | 871 | 35 (4,1)   | 844 | 3,59 (2,43; 5,30)   | 0,09 (0,07; 0,12)    | TAK |
|   |                              | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 59 (6,8)   | 871 | 19 (2,3)   | 844 | 3,15 (1,86; 5,34)   | 0,05 (0,03; 0,06)    | TAK |
| PREVAIL (Higano 2014)   |                              | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania** | 11 (11,2)  | 98  | 4 (3,8)    | 106 | 3,22 (0,99; 10,49)  | 0,07 (0,002; 0,15)   | TAK |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Uderzenia gorąca             | Ogółem##  | 157 (18,0) | 871 | 65 (7,7)   | 844 | 2,64 (1,94; 3,58)   | 0,10 (0,07; 0,13)    | TAK |
|   |                              | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 1 (0,1)    | 871 | 0 (0,0)    | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* w abstrakcie konferencyjnym *Higano 2014* zdarzenie rozpatrywano jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania

#po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 11 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

##po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 14 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 12 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.10. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC, odpowiednio u 28% i 21% chorych. W przypadku poszczególnych zdarzeń w ramach tej kategorii nie odnotowano znamienych statystycznie różnic.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 33.**  
**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy   | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)        | IS  |
|---|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|--------------------|-----|
|   |   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                    |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |            |     |            |     |                   |                    |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem | 241 (27,7) | 871 | 175 (20,7) | 844 | 1,46 (1,17; 1,83) | 0,07 (0,03; 0,11)  | TAK |
|   | Kaszel  | 72 (8,3)   | 871 | 58 (6,9)   | 844 | 1,22 (0,85; 1,75) | 0,01 (-0,01; 0,04) | NIE |
|   | Duszność  | 69 (7,9)   | 871 | 60 (7,1)   | 844 | 1,12 (0,78; 1,61) | 0,01 (-0,02; 0,03) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.11. Zaburzenia żołądka i jelit

W grupie ENZ zaburzenia żołądka i jelit ogółem występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC, odpowiednio 59% i 52%. Po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC. W odniesieniu do poszczególnych zdarzeń w ramach tej kategorii znamiennej statystycznie różnicę na niekorzyść ENZ odnotowano jedynie w odniesieniu do zapać ogółem.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

**Tabela**

**Zaburzenia żołądka i jelit na podstawie badania *PREVAIL***

**34.**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                     |   | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|---|-----------------------------------|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|   |                                   |   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |                                   |   |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia żołądka i jelit ogółem | Ogółem**  | 510 (58,6) | 871 | 438 (51,9) | 844 | 1,31 (1,08; 1,58) | 0,07 (0,02; 0,11)     | TAK |
|   |                                   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 37 (4,2)   | 871 | 25 (3,0)   | 844 | 1,45 (0,87; 2,44) | 0,01 (-0,005; 0,03)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Biegunka                          | Ogółem  | 142 (16,3) | 871 | 119 (14,1) | 844 | 1,19 (0,91; 1,55) | 0,02 (-0,01; 0,06)    | NIE |
|   |                                   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 2 (0,2)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 0,65 (0,11; 3,87) | -0,001 (-0,01; 0,004) | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Zaparcia                          | Ogółem  | 193 (22,2) | 871 | 145 (17,2) | 844 | 1,37 (1,08; 1,74) | 0,05 (0,01; 0,09)     | TAK |
|   |                                   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 4 (0,5)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 1,29 (0,29; 5,80) | 0,00 (-0,005; 0,01)   | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)   |                                   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 26 (26,5)  | 98  | 20 (18,9)  | 106 | 1,55 (0,80; 3,01) | 0,08 (-0,04; 0,19)    | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Nudności                          | Ogółem  | 201 (23,1) | 871 | 190 (22,5) | 844 | 1,03 (0,82; 1,29) | 0,01 (-0,03; 0,05)    | NIE |
|   |                                   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 9 (1,0)    | 871 | 4 (0,5)    | 844 | 2,19 (0,67; 7,15) | 0,01 (-0,003; 0,01)   | NIE |
|   |                                   | Wymioty   | 59 (6,8)   | 871 | 70 (8,3)   | 844 | 0,80 (0,56; 1,15) | -0,02 (-0,04; 0,01)   | NIE |
|   |                                   | Ból brzucha   | 46 (5,3)   | 871 | 33 (3,9)   | 844 | 1,37 (0,87; 2,17) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\*po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 59,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 111,7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.9.5.12. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem występowały u zbliżonego odsetkach chorych w grupie ENZ i BSC (odpowiednio 64% i 61%). W ramach tej kategorii niekorzystną dla ENZ istotną statystycznie różnicę odnotowano jedynie w przypadku bólu pleców ogółem oraz bólu stawów ogółem, natomiast ból kości występował znamienne statystycznie częściej w grupie BSC.

Szczegółowe dane zaprezentowano poniżej.

---

**Tabela**

**35.**

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)   | Punkt końcowy  |   | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|--|--|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|  |  |   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |     |
| <b>Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)*</b> |  |   |            |     |            |     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem | Ogółem  | 555 (63,7) | 871 | 518 (61,4) | 844 | 1,11 (0,91; 1,34) | 0,02 (-0,02; 0,07)   | NIE |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 68 (7,8)   | 871 | 78 (9,2)   | 844 | 0,83 (0,59; 1,17) | -0,01 (-0,04; 0,01)  | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Ból pleców   | Ogółem  | 235 (27,0) | 871 | 187 (22,2) | 844 | 1,30 (1,04; 1,62) | 0,05 (0,01; 0,09)    | TAK |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 22 (2,5)   | 871 | 25 (3,0)   | 844 | 0,85 (0,47; 1,52) | -0,004 (-0,02; 0,01) | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)  |  | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 25 (25,5)  | 98  | 24 (22,6)  | 106 | 1,17 (0,62; 2,23) | 0,03 (-0,09; 0,15)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Bóle stawów  | Ogółem  | 177 (20,3) | 871 | 135 (16,0) | 844 | 1,34 (1,05; 1,72) | 0,04 (0,01; 0,08)    | TAK |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 12 (1,4)   | 871 | 9 (1,1)    | 844 | 1,30 (0,54; 3,09) | 0,00 (-0,01; 0,01)   | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)  |  | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 17 (17,3)  | 98  | 12 (11,3)  | 106 | 1,64 (0,74; 3,65) | 0,06 (-0,04; 0,16)   | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Ból kończyny   |   | 102 (11,7) | 871 | 97 (11,5)  | 844 | 1,02 (0,76; 1,37) | 0,00 (-0,03; 0,03)   | NIE |
|  | Ból mięśniowo-szkieletowy                                |   | 87 (10,0)  | 871 | 73 (8,6)   | 844 | 1,17 (0,85; 1,62) | 0,01 (-0,01; 0,04)   | NIE |
|  | Ból kości  | Ogółem  | 80 (9,2)   | 871 | 116 (13,7) | 844 | 0,63 (0,47; 0,86) | -0,05 (-0,08; -0,02) | TAK |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy  |                               | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)          | RD (95% CI)             | IS  |
|----------------------|--|-------------------------------|----------|-----|----------|-----|----------------------|-------------------------|-----|
|                      |  |                               | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                      |                         |     |
|                      |  | <b>≥ 3. stopnia nasilenia</b> | 12 (1,4) | 871 | 20 (2,4) | 844 | 0,58<br>(0,28; 1,18) | -0,01<br>(-0,02; 0,003) | NIE |
|                      | <b>Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej</b> |                               | 59 (6,8) | 871 | 43 (5,1) | 844 | 1,35<br>(0,90; 2,03) | 0,02<br>(-0,01; 0,04)   | NIE |
|                      | <b>Bóle mięśni</b>                                   |                               | 52 (6,0) | 871 | 49 (5,8) | 844 | 1,03<br>(0,69; 1,54) | 0,00<br>(-0,02; 0,02)   | NIE |
|                      | <b>Złamanie patologiczne ≥ 3. stopnia nasilenia</b>  |                               | 9 (1,0)  | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 1,25<br>(0,46; 3,37) | 0,00<br>(-0,01; 0,01)   | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

---

#### **8.9.5.13. Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem występowały ze zbliżoną częstością, nieprzekraczającą 30% w obu grupach. Należy jednak podkreślić, że w przypadku tych zdarzeń w co najmniej 3. stopniu nasilenia odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ. Znamienne statystycznie rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC występowało także wodonercze w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Z kolei krwimocz ogółem występował częściej w grupie ENZ, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela**  
**Zaburzenia nerek i dróg moczowych na podstawie badania *PREVAIL***

36.

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                                     |                        | ENZ        |          | BSC        |                      | OR (95% CI)           | RD (95% CI)               | IS  |
|---|---|------------------------|------------|----------|------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|-----|
|   |   |                        | n (%)      | N        | n (%)      | N                    |                       |                           |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |                        |            |          |            |                      |                       |                           |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)   | Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem          | Ogółem                 | 248 (28,5) | 871      | 228 (27,0) | 844                  | 1,08<br>(0,87; 1,33)  | 0,01<br>(-0,03; 0,06)     | NIE |
|   |   | ≥ 3. stopnia nasilenia | 49 (5,6)   | 871      | 68 (8,1)   | 844                  | 0,68<br>(0,47; 0,99)  | -0,02<br>(-0,05; -0,0004) | TAK |
|   | Zatrzymanie moczu ≥ 3. stopnia nasilenia          |                        | 8 (0,9)    | 871      | 14 (1,7)   | 844                  | 0,55<br>(0,23; 1,32)  | -0,01<br>(-0,02; 0,003)   | NIE |
|   | Wodonercze ≥ 3. stopnia nasilenia                 |                        | 5 (0,6)    | 871      | 16 (1,9)   | 844                  | 0,30<br>(0,11; 0,82)  | -0,01<br>(-0,02; -0,003)  | TAK |
|   | Niedrożność dróg moczowych ≥ 3. stopnia nasilenia |                        | 9 (1,0)    | 871      | 9 (1,1)    | 844                  | 0,97<br>(0,38; 2,45)  | -0,0003<br>(-0,01; 0,01)  | NIE |
|   | Krwimocz  | Ogółem                 | 73 (8,4)   | 871      | 49 (5,8)   | 844                  | 1,48<br>(1,02; 2,16)  | 0,03<br>(0,002; 0,05)     | TAK |
|   |   | ≥ 3. stopnia nasilenia | 9 (1,0)    | 871      | 11 (1,3)   | 844                  | 0,79<br>(0,33; 1,92)  | -0,003<br>(-0,01; 0,01)   | NIE |
| Częstomocz  |   | 50 (5,7)               | 871        | 37 (4,4) | 844        | 1,33<br>(0,86; 2,05) | 0,01<br>(-0,01; 0,03) | NIE                       |     |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne



---

#### **8.9.5.14. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC, odpowiednio 61% i 48%. Znamienne statystycznie częściej raportowano także zmęczenie ogółem i w 1. stopniu nasilenia oraz astenię ogółem. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń z tej kategorii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

---

**Tabela**  
**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania na podstawie badania PREVAIL**

37.

| Badanie (publikacja)   | Punkt końcowy                                      |   | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|--|--|---|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|  |  |   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| <b>Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)*</b> |  |   |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem | Ogółem  | 527 (60,5) | 871 | 400 (47,4) | 844 | 1,70 (1,40; 2,06) | 0,13 (0,08; 0,18)     | TAK |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 58 (6,7)   | 871 | 49 (5,8)   | 844 | 1,16 (0,78; 1,71) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Zmęczenie  | Ogółem^^  | 310 (35,6) | 871 | 218 (25,8) | 844 | 1,59 (1,29; 1,95) | 0,10 (0,05; 0,14)     | TAK |
|  |  | 1. stopnia nasilenia  | 187 (21,5) | 871 | 118 (14,0) | 845 | 1,68 (1,31; 2,17) | 0,08 (0,04; 0,11)     | TAK |
|  |  | 2. stopnia nasilenia  | 107 (12,3) | 871 | 84 (9,9)   | 845 | 1,27 (0,94; 1,72) | 0,02 (-0,01; 0,05)    | NIE |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 16 (1,8)   | 871 | 16 (1,9)   | 845 | 0,97 (0,48; 1,95) | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)  |  | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 28 (28,6)  | 98  | 26 (24,5)  | 106 | 1,23 (0,66; 2,29) | 0,04 (-0,08; 0,16)    | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)  | Astenia  | Ogółem  | 113 (13,0) | 871 | 67 (7,9)   | 844 | 1,73 (1,26; 2,38) | 0,05 (0,02; 0,08)     | TAK |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 11 (1,3)   | 871 | 8 (0,9)    | 844 | 1,34 (0,53; 3,34) | 0,00 (-0,01; 0,01)    | NIE |
|  | Obrzęk obwodowy                                    | Wszystkie stopnie nasilenia   | 92 (10,6)  | 871 | 69 (8,2)   | 844 | 1,33 (0,96; 1,84) | 0,02 (-0,004; 0,05)   | NIE |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 2 (0,2)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 0,65 (0,11; 3,87) | -0,001 (-0,01; 0,004) | NIE |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy  | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS  |
|----------------------|--|----------|-----|----------|-----|-------------------|---------------------|-----|
|                      |  | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                   |                     |     |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Ogólne pogorszenie stanu zdrowia $\geq$ 3. stopnia nasilenia | 18 (2,1) | 871 | 10 (1,2) | 844 | 1,76 (0,81; 3,83) | 0,01 (-0,003; 0,02) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

^^ w żadnej z grup nie raportowano przypadków zmęczenia o 4. i 5. stopniu nasilenia

Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.15. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

W grupie ENZ znamienne statystycznie częściej występowały zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem, w tym zmniejszenie masy ciała. Zdarzenia w obrębie tej kategorii nie występowały jednak częściej niż u 23% chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                                      | ENZ                    |            | BSC        |          | OR (95% CI)       | RD (95% CI)        | IS                  |     |
|---|--|------------------------|------------|------------|----------|-------------------|--------------------|---------------------|-----|
|   |  | n (%)                  | N          | n (%)      | N        |                   |                    |                     |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |  |                        |            |            |          |                   |                    |                     |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem | 202 (23,2)             | 871        | 162 (19,2) | 844      | 1,27 (1,01; 1,60) | 0,04 (0,001; 0,08) | TAK                 |     |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Zmniejszenie masy ciała                            | Ogółem                 | 100 (11,5) | 871        | 71 (8,4) | 844               | 1,41 (1,03; 1,94)  | 0,03 (0,002; 0,06)  | TAK |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 5 (0,6)    | 871        | 2 (0,2)  | 844               | 2,43 (0,47; 12,56) | 0,00 (-0,003; 0,01) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 8.9.5.16. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC, odpowiednio 22% i 14%. W obrębie kategorii znamienne statystycznie częściej w grupie ENZ występował upadek ogółem.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione poniżej.

**Tabela 39.**  
**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                                    | ENZ                    |            | BSC   |            | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                  |     |
|---|--|------------------------|------------|-------|------------|-------------|-------------------|---------------------|-----|
|   |  | n (%)                  | N          | n (%) | N          |             |                   |                     |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |  |                        |            |       |            |             |                   |                     |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem | Ogółem                 | 191 (21,9) | 871   | 117 (13,9) | 844         | 1,75 (1,36; 2,25) | 0,08 (0,04; 0,12)   | TAK |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 29 (3,3)   | 871   | 19 (2,3)   | 844         | 1,50 (0,83; 2,69) | 0,01 (-0,005; 0,03) | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Upadek   | Ogółem#                | 101 (11,6) | 871   | 45 (5,3)   | 844         | 2,33 (1,62; 3,35) | 0,06 (0,04; 0,09)   | TAK |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 12 (1,4)   | 871   | 6 (0,7)    | 844         | 1,95 (0,73; 5,22) | 0,01 (-0,003; 0,02) | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
 #po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 11 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC  
 Źródło: opracowanie własne

## 8.9.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

### 8.9.6.1. Poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *major adverse events*)

W przypadku częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela

40.

Poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy                                 | ENZ      |         | BSC     |                    | OR (95% CI)               | RD (95% CI)                   | IS  |
|---|---|----------|---------|---------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|-----|
|   |   | n (%)    | N       | n (%)   | N                  |                           |                               |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)* |   |          |         |         |                    |                           |                               |     |
| Zaburzenia układu nerwowego   |   |          |         |         |                    |                           |                               |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)   | Zaburzenia układu nerwowego ogółem            | 12 (1,4) | 871     | 9 (1,1) | 844                | 1,30 (0,54; 3,09)         | 0,00 (-0,01; 0,01)            | NIE |
|   | Przemijający napad niedokrwienny              | 4 (0,5)  | 871     | 4 (0,5) | 844                | 0,97 (0,24; 3,89)         | -0,0001 (-0,01; 0,01)         | NIE |
|   | Zdarzenie mózgowo-naczyniowe                  | 4 (0,5)  | 871     | 1 (0,1) | 844                | 3,89 (0,43; 34,87)        | 0,00 (-0,002; 0,01)           | NIE |
|   | Udar niedokrwienny mózgu                      | 1 (0,1)  | 871     | 1 (0,1) | 844                | 0,97 (0,06; 15,52)        | -0,00004**<br>(-0,003; 0,003) | NIE |
|   | Zwężenie tętnic szyjnych                      | 1 (0,1)  | 871     | 1 (0,1) | 844                | 0,97 (0,06; 15,52)        | -0,00004**<br>(-0,003; 0,003) | NIE |
|   | Wylew krwi do mózgu                           | 0 (0,0)  | 871     | 1 (0,1) | 844                | 0,13 (0,003; 6,61)        | -0,001 (-0,004; 0,002)        | NIE |
|   | Udar lakunarny                                | 0 (0,0)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)          | NIE |
|   | Udar zatorowy                                 | 0 (0,0)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)          | NIE |
|   | Choroba niedokrwienna małych naczyń mózgowych | 1 (0,1)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | 7,16 (0,14; 361,19)       | 0,00 (-0,002; 0,004)          | NIE |
|   | Krwotok śródczaszkowy                         | 0 (0,0)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)          | NIE |
|   | Udar krwotoczny                               | 0 (0,0)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)          | NIE |
|   | Udar niedokrwienny                            | 0 (0,0)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)          | NIE |
|   | Krwotok oponowy                               | 1 (0,1)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | 7,16 (0,14; 361,19)       | 0,00 (-0,002; 0,004)          | NIE |
|   | Krwotok podpajeczynówkowy                     | 1 (0,1)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | 7,16 (0,14; 361,19)       | 0,00 (-0,002; 0,004)          | NIE |
|   | Krwotok w obrębie wzgórza                     | 0 (0,0)  | 871     | 0 (0,0) | 844                | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)          | NIE |
| Odwracalny niedokrwienny udar mózgu                                     | 0 (0,0)                                       | 871      | 1 (0,1) | 844     | 0,13 (0,003; 6,61) | -0,001 (-0,004; 0,002)    | NIE                           |     |

| Badanie (publikacja)                               | Punkt końcowy                                      | ENZ      |     | BSC      |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)                | IS  |
|--|--|----------|-----|----------|-----|---------------------|----------------------------|-----|
|  |  | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                     |                            |     |
| <b>Zaburzenia oka</b>                              |  |          |     |          |     |                     |                            |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Zaburzenia oka ogółem                              | 1 (0,1)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004** (-0,003; 0,003) | NIE |
|  | Zamknięcie tętnicy siatkówki                       | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004)       | NIE |
|  | Przejęciowa utrata widzenia w jednym oku           | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)     | NIE |
| <b>Zaburzenia serca</b>                            |  |          |     |          |     |                     |                            |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Zaburzenia sercowo-naczyniowe ogółem               | 23 (2,6) | 871 | 16 (1,9) | 844 | 1,40 (0,74; 2,68)   | 0,01 (-0,01; 0,02)         | NIE |
|  | Zaburzenia serca ogółem <sup>^</sup>               | 7 (0,8)  | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 1,70 (0,50; 5,83)   | 0,00 (-0,004; 0,01)        | NIE |
|  | Ostry zawał mięśnia sercowego                      | 3 (0,3)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,18 (0,75; 69,14)  | 0,00 (-0,001; 0,01)        | NIE |
|  | Zawał mięśnia sercowego                            | 3 (0,3)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 1,46 (0,24; 8,73)   | 0,00 (-0,004; 0,01)        | NIE |
|  | Ostry zespół wieńcowy                              | 1 (0,1)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004** (-0,003; 0,003) | NIE |
|  | Niestabilna dławica piersiowa                      | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)     | NIE |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |  |          |     |          |     |                     |                            |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004)       | NIE |
|  | Zwiększenie stężenia troponiny                     | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004)       | NIE |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   |  |          |     |          |     |                     |                            |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem   | 2 (0,2)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 0,97 (0,14; 6,89)   | -0,0001 (-0,005; 0,005)    | NIE |
|  | Krwiak podtwardówkowy                              | 0 (0,0)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)   | -0,002 (-0,01; 0,002)      | NIE |
|  | Krwiak nadtwardówkowy                              | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004)       | NIE |
|  | Krwotok podtwardówkowy                             | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004)       | NIE |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* wartość parametru RD przedstawiona na podstawie obliczeń własnych analityków, ponieważ dane w programie RevMan 5.3 wyświetlane są do 4. miejsca po przecinku

<sup>^</sup>po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 2 zdarzenia na 100 pacjentolat (ENZ) i 3 zdarzenia na 100 pacjentolat (BSC)

Źródło: opracowanie własne

---

### 8.9.6.2. Pozostałe zdarzenia szczególnego zainteresowania

W przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, w tym napadów padaczkowych, czyli głównie wymienianego zagrożenia związanego ze stosowaniem ENZ, nie odnotowano w badaniu znamienych różnic między grupami. Wyjątek stanowiły wtórne nowotwory skóry, zaburzenia umysłowe, zespół niespokojnych nóg, zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi ogółem, nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, uderzenia gorące wraz z zaczerwienieniem twarzy, ginekomastia, hiperglikemia 1. stopnia nasilenia oraz złamania niepatologiczne, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ. Również w podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do żadnego z ocenianych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

Wśród zdarzeń, dla których dostosowano częstość ich występowania do czasu ekspozycji na lek, każde ze zdarzeń niepożądanych występowało częściej w grupie BSC. Wyjątek stanowiły wtórne nowotwory skóry i ginekomastia.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

---



Tabela

41.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)  | Punkt końcowy  | ENZ                         |           | BSC     |          | OR (95% CI)           | RD (95% CI)            | IS                           |     |
|---|--|-----------------------------|-----------|---------|----------|-----------------------|------------------------|------------------------------|-----|
|   |  | n (%)                       | N         | n (%)   | N        |                       |                        |                              |     |
| Mediana czasu raportowania zdarzeń: 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (BSC)*** |  |                             |           |         |          |                       |                        |                              |     |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)      |  |                             |           |         |          |                       |                        |                              |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Wtórny nowotwór (w tym nieczerniakowy nowotwór skóry)◇     | 34 (3,9)                    | 87<br>1   | 9 (1,1) | 844      | 3,77<br>(1,80; 7,91)  | 0,03<br>(0,01; 0,04)   | TAK                          |     |
|   | Wtórny nowotwór (bez nieczerniakowych nowotworów skóry)    | 27 (3,1)                    | 87<br>1   | 6 (0,7) | 844      | 4,47<br>(1,84; 10,88) | 0,02<br>(0,01; 0,04)   | TAK                          |     |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  |  |                             |           |         |          |                       |                        |                              |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Neutropenia oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi  | Ogółem                      | 13 (1,5)  | 87<br>1 | 5 (0,6)  | 844                   | 2,54<br>(0,90; 7,16)   | 0,01<br>(-0,0006; 0,02)      | NIE |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia      | 8 (0,9)   | 87<br>1 | 6 (0,7)  | 844                   | 1,29<br>(0,45; 3,75)   | 0,00<br>(-0,01; 0,01)        | NIE |
| Zaburzenia układu nerwowego   |  |                             |           |         |          |                       |                        |                              |     |
| PREVAIL (EMA 2014)  | Zespół niespokojnych nóg                                   | Ogółem                      | 18 (2,1)  | 87<br>1 | 3 (0,4)  | 871                   | 5,92<br>(1,74; 20,16)  | 0,02<br>(0,01; 0,03)         | TAK |
|   | Utrata przytomności  | Ogółem^                     | 16 (1,8)  | 87<br>1 | 10 (1,2) | 871                   | 1,56<br>(0,70; 3,46)   | 0,01<br>(-0,01; 0,02)        | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Niedokrwiennie lub krwotoczne zdarzenie naczyniowo-mózgowe | Wszystkie stopnie nasilenia | 12 (1,4)  | 87<br>1 | 9 (1,1)  | 844                   | 1,30<br>(0,54; 3,09)   | 0,00<br>(-0,01; 0,01)        | NIE |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia      | 6 (0,7)   | 87<br>1 | 3 (0,4)  | 844                   | 1,94<br>(0,48; 7,80)   | 0,00<br>(-0,004; 0,01)       | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)   | Napady padaczkowe  | Ogółem◇◇                    | 1** (0,1) | 87<br>1 | 1 (0,1)  | 844                   | 0,97<br>(0,06; 15,52)  | -0,00004*<br>(-0,003; 0,003) | NIE |
|   |  | ≥ 3. stopnia nasilenia      | 1** (0,1) | 87<br>1 | 0 (0,0)  | 844                   | 7,16<br>(0,14; 361,19) | 0,00<br>(-0,002; 0,004)      | NIE |

| Badanie (publikacja)         | Punkt końcowy                             |   | ENZ       |         | BSC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)               | IS  |
|------------------------------|---|---|-----------|---------|----------|-----|--------------------|---------------------------|-----|
|                              |   |   | n (%)     | N       | n (%)    | N   |                    |                           |     |
| PREVAIL (Higano 2014)        |   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 0 (0,0)   | 98      | 1 (0,9)  | 106 | 0,15 (0,003; 7,38) | -0,01 (-0,04; 0,02)       | NIE |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b> |   |   |           |         |          |     |                    |                           |     |
| PREVAIL (EMA 2014)           | Zaburzenia umysłowe                       | Ogółem  | 50 (5,7)  | 87<br>1 | 13 (1,5) | 844 | 3,89 (2,10; 7,22)  | 0,04 (0,02; 0,06)         | TAK |
|                              | Niepokój                                  | Ogółem^^  | 33 (3,8)  | 87<br>1 | 22 (2,6) | 844 | 1,47 (0,85; 2,55)  | 0,01 (-0,005; 0,03)       | NIE |
|                              | Halucynacje                               | Ogółem  | 1 (0,1)   | 87<br>1 | 1 (0,1)  | 844 | 0,97 (0,06; 15,52) | -0,00004* (-0,003; 0,003) | NIE |
| <b>Zaburzenia serca</b>      |   |   |           |         |          |     |                    |                           |     |
| PREVAIL (Beer 2014)          | Zaburzenia serca ogółem                   | Ogółem^^^   | 88 (10,1) | 87<br>1 | 66 (7,8) | 844 | 1,32 (0,95; 1,85)  | 0,02 (-0,004; 0,05)       | NIE |
|                              |   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 24 (2,8)  | 87<br>1 | 18 (2,1) | 844 | 1,30 (0,70; 2,41)  | 0,01 (-0,01; 0,02)        | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)        |   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 12 (12,2) | 98      | 7 (6,6)  | 106 | 1,97 (0,74; 5,24)  | 0,06 (-0,02; 0,14)        | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)          | Migotanie przedsionków                    | Wszystkie stopnie nasilenia   | 16 (1,8)  | 87<br>1 | 12 (1,4) | 844 | 1,30 (0,61; 2,76)  | 0,00 (-0,01; 0,02)        | NIE |
|                              |   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 3 (0,3)   | 87<br>1 | 5 (0,6)  | 844 | 0,58 (0,14; 2,43)  | -0,003 (-0,01; 0,004)     | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)           | Torsades de pointes/wydłużenie odstępu QT | Ogółem#   | 11 (1,3)  | 87<br>1 | 11 (1,3) | 844 | 0,97 (0,42; 2,25)  | -0,0004 (-0,01; 0,01)     | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)          | Ostry zespół wieńcowy                     | Wszystkie stopnie nasilenia   | 7 (0,8)   | 87<br>1 | 4 (0,5)  | 844 | 1,70 (0,50; 5,83)  | 0,00 (-0,004; 0,01)       | NIE |

| Badanie (publikacja)                               | Punkt końcowy  |                        | ENZ           |         | BSC           |     | OR (95% CI)           | RD (95% CI)              | IS  |
|--|--|------------------------|---------------|---------|---------------|-----|-----------------------|--------------------------|-----|
|  |  |                        | n (%)         | N       | n (%)         | N   |                       |                          |     |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 7 (0,8)       | 87<br>1 | 2 (0,2)       | 844 | 3,41<br>(0,71; 16,47) | 0,01<br>(-0,001; 0,01)   | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                       |  |                        |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)                              | Uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy                                      | Ogółem                 | 174<br>(20,0) | 87<br>1 | 67 (7,9)      | 844 | 2,90<br>(2,15; 3,91)  | 0,12<br>(0,09; 0,15)     | TAK |
|  | Nadciśnienie oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi                           | Ogółem                 | 121<br>(13,9) | 87<br>1 | 40 (4,7)      | 844 | 3,24<br>(2,24; 4,70)  | 0,09<br>(0,06; 0,12)     | TAK |
|  | Choroba zakrzepowo- zatorowa   | Ogółem <sup>##</sup>   | 15 (1,7)      | 87<br>1 | 17 (2,0)      | 844 | 0,85<br>(0,42; 1,72)  | -0,003<br>(-0,02; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>        |  |                        |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)                              | Zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi | Ogółem <sup>###</sup>  | 7 (0,8)       | 87<br>1 | 3 (0,4)       | 844 | 2,27<br>(0,59; 8,81)  | 0,00<br>(-0,003; 0,01)   | NIE |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |  |                        |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL<br>(Beer 2014)                             | Ostra niewydolność nerek   | Ogółem <sup>†</sup>    | 32 (3,7)      | 87<br>1 | 38 (4,5)      | 844 | 0,81<br>(0,50; 1,31)  | -0,01<br>(-0,03; 0,01)   | NIE |
|  |  | ≥ 3. stopnia nasilenia | 12 (1,4)      | 87<br>1 | 12 (1,4)      | 844 | 0,97<br>(0,43; 2,17)  | -0,0004<br>(-0,01; 0,01) | NIE |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |  |                        |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)                              | Ginekomastia   | Ogółem <sup>††</sup>   | 29 (3,3)      | 87<br>1 | 11 (1,3)      | 844 | 2,61<br>(1,29; 5,26)  | 0,02<br>(0,01; 0,03)     | TAK |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |  |                        |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL<br>(EMA 2014)                              |  | Ogółem <sup>†††</sup>  | 421<br>(48,3) | 87<br>1 | 295<br>(35,0) | 844 | 1,74<br>(1,43; 2,11)  | 0,13<br>(0,09; 0,18)     | TAK |

| Badanie (publikacja)                               | Punkt końcowy   |   | ENZ           |         | BSC           |     | OR (95% CI)           | RD (95% CI)              | IS  |
|--|---|---|---------------|---------|---------------|-----|-----------------------|--------------------------|-----|
|  |   |   | n (%)         | N       | n (%)         | N   |                       |                          |     |
|  | Zmęczenie oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi     | 3. stopnia nasilenia  | 26 (3,0)      | 87<br>1 | 25 (3,0)      | 844 | 1,01<br>(0,58; 1,76)  | 0,00<br>(-0,02; 0,02)    | NIE |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |   |   |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Hiperglikemia   | 1. stopień nasilenia  | 636<br>(73,0) | 87<br>1 | 502<br>(59,5) | 844 | 1,84<br>(1,50; 2,26)  | 0,14<br>(0,09; 0,18)     | TAK |
|  |   | ≥3. stopień nasilenia   | 35 (4,0)      | 87<br>1 | 25 (3,0)      | 844 | 1,37<br>(0,81; 2,31)  | 0,01<br>(-0,01; 0,03)    | NIE |
|  | Wzrost stężenia glukozy                                     | ≥2. stopień nasilenia   | 40 (4,6)      | 87<br>1 | 36 (4,3)      | 844 | 1,08<br>(0,68; 1,71)  | 0,00<br>(-0,02; 0,02)    | NIE |
|  | Hiperglikemia oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi | Ogółem  | 25 (2,9)      | 87<br>1 | 30 (3,6)      | 844 | 0,80<br>(0,47; 1,38)  | -0,01<br>(-0,02; 0,01)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                | Podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej           | Ogółem  | 8 (0,9)       | 87<br>1 | 5 (0,6)       | 844 | 1,56<br>(0,51; 4,77)  | 0,00<br>(-0,005; 0,01)   | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)                              |   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 2 (0,2)       | 87<br>1 | 1 (0,1)       | 844 | 1,94<br>(0,18; 21,44) | 0,00<br>(-0,003; 0,01)   | NIE |
| PREVAIL (Higano 2014)                              |   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | 2 (2,0)       | 98      | 2 (1,9)       | 106 | 1,08<br>(0,15; 7,84)  | 0,00<br>(-0,04; 0,04)    | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Podwyższone stężenie kreatyniny                             | 2. stopień nasilenia  | 6 (0,7)       | 87<br>1 | 8 (0,9)       | 844 | 0,72<br>(0,25; 2,10)  | -0,003<br>(-0,01; 0,01)  | NIE |
|  |   | ≥ 3. stopnia nasilenia  | 2 (0,2)       | 87<br>1 | 3 (0,4)       | 844 | 0,65<br>(0,11; 3,87)  | -0,001<br>(-0,01; 0,004) | NIE |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   |   |   |               |         |               |     |                       |                          |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | Złamania niepatologiczne                                    | Ogółem  | 68 (7,8)      | 87<br>1 | 25 (3,0)      | 844 | 2,77<br>(1,74; 4,43)  | 0,05<br>(0,03; 0,07)     | TAK |

- 
- ◇ po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 3,3 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 1,8 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC, a zdarzenia o co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały z częstością 2,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 0,7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - ◇◇ po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, konwulsje występowały z częstością 0,1 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 0,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - \* wartość parametru RD przedstawiona na podstawie obliczeń własnych analityków, ponieważ dane w programie RevMan 5.3 wyświetlane są do 4. miejsca po przecinku
  - \*\* zdarzenie wystąpiło po dacie wyznaczającej zakończenie zbierania danych; według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnych *Tombal 2014* zdarzenie nie wystąpiło u N=911 chorych pochodzących z Europy
  - \*\*\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC
  - ^ po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 1,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 1,8 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - ^^ po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 2,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 4,1 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - ^^^ po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 10,3 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 14,8 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - # po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 1,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 2,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - ## po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 1,5 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 3,7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - ### po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 3,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 5,4 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - † po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 3,2 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 7,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - †† po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 2,5 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 2,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
  - ††† po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek, zdarzenia te występowały z częstością 44,6 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie ENZ i 60,9 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie BSC
- Źródło: opracowanie własne
-

## 8.10. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo enzalutamidu w porównaniu z BSC zostało ocenione na podstawie badania randomizowanego *PREVAIL*. Przedstawiono także dodatkowe dane do tego badania dotyczące bezpieczeństwa, zamieszczone w abstraktach konferencyjnych *Higano 2014* i *Tombal 2014* oraz w publikacji *EMA 2014*.

Kwalifikacji działań niepożądanych do poszczególnych kategorii zaburzeń dokonano zgodnie z klasyfikacją MedDRA<sup>43</sup>.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu włączonym do analizy bezpieczeństwa stosowania enzalutamidu oceniono według zaleceń GRADE [23]. Szczegółowa ocena została przedstawiona w podrozdziale 8.8.

Waga wszystkich punktów końcowych została określona jako krytyczna, ponieważ mają one szczególne znaczenie dla chorego oraz bezpośrednio wpływają na jakość życia.

W badaniu *PREVAIL* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Działania niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ w porównaniu z grupą BSC (odpowiednio 65% i 50%). Znamienne statystycznie częściej w grupie otrzymującej ENZ niż w grupie BSC występowały: zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia smaku, ból głowy, zaburzenia naczyniowe ogółem, uderzenia gorąca, nadciśnienie ogółem oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zaparcia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, zmęczenie oraz astenia. Z kolei istotnie statystycznie rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC odnotowano wymioty.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej BSC, jednak różnica między grupami była

---

<sup>43</sup> ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

---

istotna statystycznie. W podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały niemal u wszystkich chorych w obu grupach, przy czym odnotowano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ENZ. Również zdarzenia niepożądane o co najmniej 3. stopniu nasilenia ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u co najmniej u 20% chorych) w grupie otrzymującej enzalutamid były zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia naczyniowe ogółem, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia żołądka i jelit ogółem (w tym zaparcia i nudności), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem (w tym ból pleców i bóle stawów), zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym zmęczenie), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Do zdarzeń niepożądanych występujących znamienne statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (w tym zakażenie górnych dróg oddechowych), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem, zaburzenia psychiczne ogółem (w tym bezsenność), zaburzenia układu nerwowego ogółem (w tym ból głowy i zaburzenia smaku), zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym nadciśnienie i uderzenia gorąca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia żołądka i jelit ogółem (w tym zaparcia), ból pleców, bóle stawów, krwimocz, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (w tym astenia, zmęczenie ogółem i 1. stopnia nasilenia), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (w tym zmniejszenie masy ciała) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (w tym upadek).

**Należy jednak zauważyć, że po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, bezsenność, ból głowy oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem występowały rzadziej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy BSC.**

---

---

Natomiast wśród zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3. stopniu nasilenia istotne statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC występowały jedynie zaburzenia oka ogółem (w tym zaćma oraz zaćma i zabieg chirurgiczny związany z zaćmą) oraz zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym nadciśnienie).

**W przypadku częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oraz większości pozostałych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, w tym napadów padaczkowych, czyli głównie wymienianego zagrożenia związanego ze stosowaniem ENZ, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.** Wyłącznie zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi ogółem, wtórne nowotwory skóry, zaburzenia umysłowe, zespół niespokojnych nóg, uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy, nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, ginekomastia, hiperglikemia 1. stopnia nasilenia oraz złamania niepatologiczne występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ. Wśród zdarzeń, dla których dostosowano częstość ich występowania do czasu ekspozycji na lek, jedynie wtórne nowotwory skóry i ginekomastia występowały częściej u chorych stosujących ENZ.

W publikacji podano dodatkowo informację, że u badanych chorych stosujących ENZ nie odnotowano objawów hepatotoksyczności.

W podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występowały ze zbliżoną częstością jak w populacji ogólnej. Jedynie nadciśnienie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC. W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Po uwzględnieniu znacznych rozbieżności między grupami w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych oraz w okresach leczenia można wnioskować, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa BSC (przy czym należy wskazać, że po progresji choroby w obu grupach stosowali także terapie przeciwnowotworowe). Potwierdza to fakt, iż po dostosowaniu częstości występowania zdarzeń do czasu ekspozycji na lek (wykonanym przez autorów badania *PREVAIL*), w grupie przyjmującej enzalutamid częściej występowały jedynie uderzenia gorąca, nadciśnienie oraz upadki.

---



---

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa ENZ względem BSC. Ze względu na fakt, iż w badaniu raportowano wiele zdarzeń niepożądanych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

---

**Tabela**  
**Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania ENZ względem BSC**

42.

| Punkt końcowy                             | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |   | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)  |  | Brak IS 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 prowadzące do zgonu | n/d  | n/d   | n/d  | n/d  | Brak IS różnic między grupami.  |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Działania niepożądane                     | <u>Wymioty</u><br>OR=0,49<br>(0,26; 0,93)                        | <u>Wymioty</u><br>RD=-0,02<br>(-0,03; -0,002) | <u>Działania niepożądane ogółem</u><br>OR=1,86 (1,54; 2,26)<br><u>Zaburzenia psychiczne ogółem</u><br>OR=1,86 (1,02; 3,37)<br><u>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</u><br>OR=2,22 (1,66; 2,98)<br><u>Zaburzenia smaku</u><br>OR=2,35 (1,38; 4,00)<br><u>Ból głowy</u><br>OR=1,92 (1,06; 3,47)<br><u>Zaburzenia naczyniowe ogółem</u><br>OR=2,71 (2,01; 3,65)<br><u>Uderzenia gorąca</u><br>OR=2,57 (1,81; 3,65) | <u>Działania niepożądane ogółem</u><br>RD=0,15 (0,10; 0,20)<br><u>Zaburzenia psychiczne ogółem</u><br>RD=0,02 (0,0009 ; 0,03)<br><u>Zaburzenia układu nerwowego ogółem</u><br>RD=0,09 (0,06; 0,12)<br><u>Zaburzenia smaku</u><br>RD=0,03 (0,01; 0,05)<br><u>Ból głowy</u><br>RD=0,02 (0,002; 0,03)<br><u>Zaburzenia naczyniowe ogółem</u><br>RD=0,11 (0,08; 0,14)<br><u>Uderzenia gorąca</u><br>RD=0,08 (0,05; 0,10)<br><u>Nadciśnienie ogółem</u><br>RD=0,03 (0,02; 0,05) | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy                 | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)  |   | Brak IS 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>Nadciśnienie ogółem</u><br/>OR=3,74 (1,91; 7,33)</p> <p><u>Nadciśnienie ≥ 3. stopnia nasilenia</u><br/>RD=3,96 (1,61; 9,73)</p> <p><u>Zaparcia</u><br/>OR=1,75 (1,13; 2,72)</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem</u><br/>OR=1,70 (1,12; 2,58)</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem</u><br/>OR=1,84 (1,49; 2,28)</p> <p><u>Zmęczenie</u><br/>OR=1,66 (1,31; 2,10)</p> <p><u>Astenia</u><br/>OR=2,34 (1,50; 3,66)</p> | <p><u>Nadciśnienie ≥ 3. stopnia nasilenia</u><br/>RD=0,02 (0,01; 0,03)</p> <p><u>Zaparcia</u><br/>RD=0,03 (0,01; 0,05)</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem</u><br/>RD=0,03 (0,01; 0,05)</p> <p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem</u><br/>RD=0,12 (0,08; 0,17)</p> <p><u>Zmęczenie</u><br/>RD=0,08 (0,04; 0,12)</p> <p><u>Astenia</u><br/>RD=0,04 (0,02; 0,06)</p> |   |             |                              |                                     |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | n/d  | n/d         | <p><u>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</u><br/>OR=1,29 (1,05; 1,59)</p>  | <p><u>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</u><br/>RD=0,05 (0,01; 0,10)</p>   | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>  |  |             |  |   |   |             |                              |                                     |
| Zdarzenia niepożądane ogółem  | n/d  | n/d         | <p><u>Zdarzenia niepożądane ogółem</u><br/>OR=2,26 (1,42; 3,62)</p>  | <p><u>Zdarzenia niepożądane ogółem</u><br/>RD=0,04 (0,02; 0,06)</p>   | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu   |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy  | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)   |   | Brak IS 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) |                              |                                     |
|  |  |             |   |   | do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii.   |             |                              |                                     |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem                            | n/d  | n/d         | <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem</u><br>OR=1,81 (1,47; 2,21)<br><u>Zakażenie górnych dróg oddechowych</u><br>OR=1,76 (1,11; 2,78) | <u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem</u><br>RD=0,13 (0,09; 0,17)<br><u>Zakażenie górnych dróg oddechowych</u><br>RD=0,03 (0,01; 0,05) | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | n/d  | n/d         | n/d   | n/d   | Brak IS różnic między grupami.  |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | n/d  | n/d         | n/d   | n/d   | Brak IS różnic między grupami.  |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | n/d  | n/d         | <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem</u><br>OR=1,28 (1,03; 1,60)   | <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem</u><br>RD=0,05 (0,01; 0,09)   | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia psychiczne  | n/d  | n/d         | <u>Zaburzenia psychiczne ogółem</u><br>OR=1,71 (1,30; 2,24)   | <u>Zaburzenia psychiczne ogółem</u><br>RD=0,07 (0,03; 0,10)   | n/d   |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy  | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)  |  | Brak IS 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) |                              |                                     |
|  |  |             | Bezsennaść<br>OR=1,48 (1,01; 2,17)   | Bezsennaść<br>RD=0,02 (0,0009; 0,05)   |   |             |                              |                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | n/d  | n/d         | Zaburzenia układu nerwowego ogółem<br>OR=2,01 (1,65; 2,45)<br>Ból głowy<br>OR=1,55 (1,10; 2,19)<br>Zaburzenia smaku<br>OR=2,15 (1,39; 3,33)  | Zaburzenia układu nerwowego ogółem<br>RD=0,16 (0,12; 0,21)<br>Ból głowy<br>RD=0,03 (0,01; 0,06)<br>Zaburzenia smaku<br>RD=0,04 (0,02; 0,06)  | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia naczyniowe  | n/d  | n/d         | Zaburzenia naczyniowe ogółem<br>OR=2,65 (2,11; 3,33)<br>Nadciśnienie<br>OR=3,59 (2,43; 5,30)<br>Nadciśnienie u chorych z przerzutami do narządów wew.<br>OR=3,22 (0,99; 10,49)<br>Uderzenia gorąca<br>OR=2,64 (1,94; 3,58) | Zaburzenia naczyniowe ogółem<br>RD=0,18 (0,14; 0,22)<br>Nadciśnienie<br>RD=0,09 (0,07; 0,12)<br>Nadciśnienie u chorych z przerzutami do narządów wew.<br>RD=0,07 (0,002; 0,15)<br>Uderzenia gorąca<br>RD=0,10 (0,07; 0,13) | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | n/d  | n/d         | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem<br>OR=1,46 (1,17; 1,83)  | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem<br>RD=0,07 (0,03; 0,11)  | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy                                     | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |   | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)  |  | Brak IS 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 żołądka i jelit                        | n/d  | n/d   | <u>Zaburzenia żołądka i jelit ogółem</u><br>OR=1,31 (1,08; 1,58)<br><u>Zaparcia</u><br>OR=1,37 (1,08; 1,74)  | <u>Zaburzenia żołądka i jelit ogółem</u><br>RD=0,07 (0,02; 0,11)<br><u>Zaparcia</u><br>RD=0,05 (0,01; 0,09)  | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Ból kości</u><br>OR=0,63 (0,47; 0,86)                         | <u>Ból kości</u><br>RD=-0,05 (-0,08; -0,02) | <u>Ból pleców</u><br>OR=1,30 (1,04; 1,62)<br><u>Bóle stawów</u><br>OR=1,34 (1,05; 1,72)  | <u>Ból pleców</u><br>RD=0,05 (0,01; 0,09)<br><u>Bóle stawów</u><br>RD=0,04 (0,01; 0,08)  | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | n/d  | n/d   | <u>Krwiomocz</u><br>OR=1,48 (1,02; 2,16)   | <u>Krwiomocz</u><br>RD=0,03 (0,002; 0,05)  | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | n/d  | n/d   | <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem</u><br>OR=1,70 (1,40; 2,06)<br><u>Zmęczenie ogółem</u><br>OR=1,59 (1,29; 1,95)<br><u>Zmęczenie 1. stopnia</u><br>OR=1,68 (1,31; 2,17)<br><u>Astenia ogółem</u><br>OR=1,73 (1,26; 2,38) | <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem</u><br>RD=0,13 (0,08; 0,18)<br><u>Zmęczenie ogółem</u><br>RD=0,10 (0,05; 0,14)<br><u>Zmęczenie 1. stopnia</u><br>RD=0,08 (0,04; 0,11)<br><u>Astenia ogółem</u><br>RD=0,05 (0,02; 0,08) | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy                                       | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ)                                       |   | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)   |   | Brak IS 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 w wynikach badań diagnostycznych         | n/d  | n/d   | <u>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem</u><br>OR=1,27 (1,01; 1,60)<br><u>Zmniejszenie masy ciała</u><br>OR=1,41 (1,03; 1,94)   | <u>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem</u><br>RD=0,04 (0,001; 0,08)<br><u>Zmniejszenie masy ciała</u><br>RD=0,03 (0,002; 0,06)   | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach           | n/d  | n/d   | <u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem</u><br>OR=1,75 (1,36; 2,25)<br><u>Upadek</u><br>OR=2,33 (1,62; 3,35)  | <u>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem</u><br>RD=0,08 (0,04; 0,12)<br><u>Upadek</u><br>RD=0,06 (0,04; 0,09)  | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| <b>Zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia</b> |  |   |   |   |   |             |                              |                                     |
| Zdarzenia niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia        | <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u><br>OR=0,68 (0,47; 0,99)<br>Wodonercze<br>OR=0,30 (0,11; 0,82) | <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u><br>RD=-0,02 (-0,05; -0,0004)<br>Wodonercze<br>RD=-0,01 (-0,02; -0,003) | <u>Zdarzenia niepożądane ogółem</u><br>OR=1,28 (1,05; 1,55)<br><u>Zaburzenia oka ogółem</u><br>OR=6,88 (1,56; 30,35)<br><u>Zaćma</u><br>OR=10,78 (1,39; 83,70)<br><u>Zaćma oraz zabieg chirurgiczny związany z zaćmą</u><br>OR=5,38 (1,19; 24,37) | <u>Zdarzenia niepożądane ogółem</u><br>RD=0,06 (0,01; 0,10)<br><u>Zaburzenia oka ogółem</u><br>RD=0,01 (0,005; 0,02)<br><u>Zaćma</u><br>RD=0,01 (0,004 ; 0,02)<br><u>Zaćma oraz zabieg chirurgiczny związany z zaćmą</u><br>RD=0,01 (0,002; 0,02) | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |

| Punkt końcowy  | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)   |   | Brak IS 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 ogółem<br>OR=2,71 (1,71; 4,29)<br>Nadciśnienie<br>OR=3,15 (1,86; 5,34)  | Zaburzenia naczyniowe ogółem<br>RD=0,05 (0,03; 0,07)<br>Nadciśnienie<br>RD=0,05 (0,03; 0,06)  |   |             |                              |                                     |
| <b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>    |  |             |   |   |   |             |                              |                                     |
| Poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania   | n/d  | n/d         | n/d   | n/d   | Brak IS różnic między grupami w obrębie całej kategorii                                 |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |
| Pozostałe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania | n/d  | n/d         | Wtórny nowotwór (w tym nieczerniakowy nowotwór skóry)<br>OR=3,77 (1,80; 7,91)<br>Wtórny nowotwór (bez nieczerniakowych nowotworów skóry)<br>OR=4,47 (1,84; 10,88)<br>Zespół niespokojnych nóg (ogółem)<br>OR=5,92 (1,74; 20,16)<br>Zaburzenia umysłowe (ogółem)<br>OR=3,89 (2,10; 7,22) | Wtórny nowotwór (w tym nieczerniakowy nowotwór skóry)<br>RD=0,03 (0,01; 0,04)<br>Wtórny nowotwór (bez nieczerniakowych nowotworów skóry)<br>RD=0,02 (0,01; 0,04)<br>Zespół niespokojnych nóg (ogółem)<br>RD=0,02 (0,01; 0,03)<br>Zaburzenia umysłowe (ogółem)<br>RD=0,04 (0,02; 0,06) | Brak IS różnic między grupami w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii. |             | Wysoka                       | Krytyczna                           |



| Punkt końcowy | Parametr istotnie statystycznie korzystny dla ENZ (przewaga ENZ) |             | Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla ENZ (przewaga BSC)  |  | Brak IS 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>Uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy</u><br>OR=2,90 (2,15; 3,91)<br><u>Nadciśnienie oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi</u><br>OR=3,24 (2,24; 4,70)<br><u>Ginekomastia</u><br>OR=2,61 (1,29; 5,26)<br><u>Zmęczenie oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi (ogółem)</u><br>OR=1,74 (1,43; 2,11)<br><u>Hiperglikemia 1.stopnia</u><br>OR=1,84 (1,50; 2,26)<br><u>Złamania niepatologiczne</u><br>OR=2,77 (1,74; 4,43) | <u>Uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy</u><br>RD=0,12 (0,09; 0,15)<br><u>Nadciśnienie oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi</u><br>RD=0,09 (0,06; 0,12)<br><u>Ginekomastia</u><br>RD=0,02 (0,01; 0,03)<br><u>Zmęczenie oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi (ogółem)</u><br>RD=0,13 (0,09; 0,18)<br><u>Hiperglikemia 1.stopnia</u><br>RD=0,14 (0,09; 0,18)<br><u>Złamania niepatologiczne</u><br>OR=0,05 (0,03; 0,07) |                                 |             |                              |                                     |

Źródło: opracowanie własne

## 8.11. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie 4 dokumentów:

- ⊗ *PSUR 2014* [77];
- ⊗ *PSUR 2014a* [76];
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®* [78];
- ⊗ *FDA 2014* [79].

### 8.11.1. PSUR dla produktu Xtandi®

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text block] 44

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

44 [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

## **8.11.2. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

### **8.11.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### **Napady padaczkowe**

Należy zachować ostrożność w czasie podawania produktu Xtandi® u chorych z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (np.: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, alkoholizm). Ponadto ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych może być wyższe u chorych przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

#### **Interakcje z innymi lekami**

W czasie rozpoczynania stosowania enzalutamidu, należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, ponieważ enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak ich skuteczności. Należy unikać stosowania enzalutamidu jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla chorego i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

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

### **Zaburzenia czynności nerek**

Należy zachować ostrożność w przypadku chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie badano enzalutamidu w tej grupie chorych.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Należy zachować ostrożność u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh), ponieważ dane uzyskane w tej grupie chorych nie są w pełni jednoznaczne. Brak jest danych dotyczących stosowania enzalutamidu w grupie chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Enzalutamid jest eliminowany głównie w wątrobie, dlatego nie zaleca się jego stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

### **Choroby układu krążenia**

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono chorych z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 miesiącach) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 miesiącach), chorych z niewydolnością serca klasy III lub IV według *New York Heart Association* (Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne), z wyjątkiem przypadków, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła  $\geq 45\%$ , pacjentów z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym

---

się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć powyższe pod uwagę, kwalifikując chorych do leczenia enzalutamidem.

#### **8.11.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Poniżej zamieszczono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych 3. fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu**

| Kategoria zaburzeń                                | Działanie niepożądane  | Częstość występowania |
|---|--|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                | Neutropenia  | Niezbyt często        |
|   | Leukopenia   |                       |
| Zaburzenia ogólne                                 | Astenia/zmęczenie  | Bardzo często         |
| Zaburzenia psychiczne                             | Lęk  | Często                |
|   | Omamy wzrokowe   | Niezbyt często        |
| Zaburzenia układu nerwowego                       | Ból głowy  | Bardzo często         |
|   | Zaburzenia pamięci, utrata pamięci, zaburzenia uwagi, zespół niespokojnych nóg | Często                |
|   | Napady padaczkowe, zaburzenia funkcji poznawczych                              | Niezbyt często        |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Ginekomastia   | Często                |
| Zaburzenia naczyniowe                             | Uderzenia gorąca, nadciśnienie   | Bardzo często         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Suchość skóry, świąd   | Często                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Złamania   | Często*               |
|   | Ból mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców                      | Częstość nieznana**   |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Upadki   | Często                |

\* wszystkie typy złamań z wyjątkiem złamań patologicznych

\*\* zdarzenia raportowane spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Źródło: opracowanie własne

### Napady padaczkowe

W badaniach klinicznych 3. fazy napad padaczkowy wystąpił u 7 (0,4%) spośród 1671 chorych leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu oraz u jednego chorego (<0,1%) otrzymującego placebo. W oparciu o dane niekliniczne oraz dane z badań ze schematem zwiększających się dawek, wydaje się, że wielkość dawki jest ważnym prognostykiem ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych. Z obu badań 3. fazy wykluczono chorych, u których wcześniej wystąpił napad padaczkowy lub istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego.

W badaniu *PREVAIL* napad padaczkowy wystąpił u 1 (0,1%) spośród 871 chorych nie poddanych wcześniej chemioterapii, leczonych dawką dobową 160 mg enzalutamidu oraz u jednego chorego (0,1%) otrzymującego placebo.

---

Nie jest znany mechanizm obniżania progu drgawkowego przez enzalutamid, ale może on wynikać z tego że, jak pokazują dane z badań in vitro, enzalutamid oraz jego aktywny metabolit wiążą się z kanałem chlorkowym bramkowanym GABA i mogą hamować jego aktywność.

### **8.11.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA**

W dokumencie odnalezionym na stronie FDA, wydanym przez producenta leku Xtandi®, zamieszczono informację, że w badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród chorych na przerzutowego CRPC, u których chemioterapia nie została jeszcze zastosowana, napady padaczkowe wystąpiły u 1 (0,1%) z 871 chorych w grupie stosującej ENZ oraz 1 (0,1%) z 844 chorych w grupie PLC. Po zaprzestaniu podawania leczenia, napady padaczkowe ustąpiły. Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa u chorych, u których istnieją czynniki ryzyka wystąpienia napadu padaczkowego są ograniczone, ponieważ chorzy ci byli wykluczeni z udziału w badaniu. W związku z możliwością wystąpienia napadu padaczkowego w czasie stosowania leku Xtandi® chorzy powinni być powiadomieni o ryzyku związanym z podejmowaniem aktywności, w których nagła utrata przytomności może stwarzać zagrożenie dla chorego lub innych osób. Stosowanie leku Xtandi® powinno być przerwane w przypadku chorych, u których w czasie trwania leczenia wystąpił napad padaczkowy.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi niezależnie od stopnia nasilenia w grupie ENZ były astenia i zmęczenie (46,9%) oraz ból pleców (28,6%). Dla porównania w grupie PLC zdarzenia te odnotowano odpowiednio u 33,0% i 22,4%.

Wśród chorych uczestniczących w badaniu klinicznym zdarzenia niepożądane 3 lub 4. stopnia nasilenia ogółem wystąpiły u 44,0% chorych stosujących ENZ oraz 37,0% chorych w grupie PLC. W przypadku chorych stosujących enzalutamid najczęściej występowały: nadciśnienie (7,2%), astenia i zmęczenie (3,4%), ból pleców (2,5%) oraz złamania niepatologiczne (2,1%). Pozostałe zdarzenia niepożądane 3 lub 4. stopnia nasilenia występowały z częstością nieprzekraczającą 1,6%. Dla porównania u chorych w grupie PLC nadciśnienie odnotowano u 2,3%, astenię i zmęczenie u 2,8%, ból pleców u 3,0% a złamania niepatologiczne u 1,1%.

Zakażenie prowadzące do zgonu odnotowano 0,1% chorych w każdej z grup uczestniczących w badaniu klinicznym.

---

---

#### 8.11.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

W dokumentach odnalezionych w czasie dodatkowej oceny bezpieczeństwa, w szczególności podkreślono istnienie, związanego ze stosowaniem enzalutamidu, ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych, zwłaszcza u chorych, u których napady padaczkowe występowały w przeszłości lub u chorych, u których występują czynniki predysponujące np. pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu, alkoholizm. Dodatkowo wśród zagrożeń wymienia się nadciśnienie, upadki, halucynacje, niepatologiczne złamania oraz spadek liczby neutrofilów. Wstępne wyniki badania *PREVAIL* przeprowadzonego u chorych na CRPC, niestosujących uprzednio chemioterapii wskazują także na występowanie związanego ze stosowaniem enzalutamidu zmęczenia, astenii, uderzeń gorąca, zaburzeń umysłowych, ginekomastii oraz zespołu niespokojnych nóg.

Na podstawie dokumentów odnalezionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa można stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Xtandi® w leczeniu chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego ocenia się jako korzystny.

## 9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy wymienione poniżej.

W przypadku odpowiedzi na leczenie w badaniu *PREVAIL* nie określono dokładnego okresu obserwacji. W związku z tym analitycy przyjęli założenie, iż w przypadku tego punktu końcowego ocena prowadzona była w okresie zbliżonym do mediany okresu obserwacji dla czasu przeżycia całkowitego (tj. ok. 22 miesiące).

Wnioskowanie na temat istotności statystycznej różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń dla dychotomicznych punktów końcowych oparto o wartość parametru RD, jednak z uwagi na znaczne różnice w okresach raportowania odpowiedzi na leczenie w

---

grupie badanej i kontrolnej odstąpiono w analizie od obliczania parametrów NNT i NNH<sup>45</sup>. Zgodnie z definicją parametrów NNT i NNH, uzyskaną wartość zawsze należy odnieść do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonej interwencji. W badaniu *PREVAIL* odnotowano znaczne różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej, w związku z czym wiarygodność uzyskanych obliczeń dla parametrów NNT i NNH pozostaje dyskusyjna. W związku z powyższym zdecydowano o odstąpieniu od obliczania tych parametrów w niniejszej analizie. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia a nie okres obserwacji. Co więcej, chorzy w obu grupach po progresji choroby, mogli stosować inne rodzaje terapii, a w grupie BSC progresja występowała znacznie wcześniej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki dla tych parametrów.

Chorzy uczestniczący w badaniu *PREVAIL*, po wystąpieniu progresji choroby, stosowali leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię cytotoksyczną. Należy jednak podkreślić, że leczenie to nie było stosowane od początku badania – w przypadku chemioterapii, która była najczęściej stosowanym LPN w obu grupach mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła w grupie ENZ i BSC odpowiednio 28 i 10,8 miesięcy.

Stosowanie leczenia przeciwnowotworowego po progresji choroby może mieć wpływ na punkty końcowe, dla których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że w grupie ENZ terapia ta stosowana była istotnie statystycznie rzadziej i później, w związku z czym dodatnie dodatkowych terapii nie faworyzuje wyników dla ocenianej interwencji.

Część wyników, których nie uwzględniono w głównej publikacji badania *PREVAIL*, przedstawiono na podstawie abstraktów konferencyjnych.

---

<sup>45</sup> 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

---

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia enzalutamidem w porównaniu z BSC na podstawie wyników badania randomizowanego *PREVAIL*. Ponadto w analizie uwzględniono dodatkowe wyniki dla tego badania przedstawione w 6 abstraktach konferencyjnych (*Armstrong 2014, Beer 2014a, Evans 2014, Higano 2014, Saad 2014* oraz *Tombal 2014*) oraz w publikacji *EMA 2014*.

### Ocena skuteczności

Zgon odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie ENZ niż w grupie BSC. W przypadku analizy wpływu enzalutamidu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w odniesieniu do wyniku ogółem oraz większości analizowanych podgrup także wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ENZ. W porównaniu z BSC, enzalutamid wykazał istotnie statystycznie korzystniejszy wpływ na wydłużenie czasu do pogorszenia jakości życia. Co ważne, lek ten wykazał także znamienne statystycznie przewagę odnośnie wpływu na wydłużenie czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (w tym chemioterapii cytotoksycznej) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno ocenianej na podstawie stężenia PSA, jak i na podstawie badania radiograficznego.

**W opinii analityków za istotne klinicznie należy uznać wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego oraz na podstawie stężenia PSA) lub zgonu.**

W przypadku częstości stosowania leczenia przeciwnowotworowego (w tym m.in. chemioterapii cytotoksycznej) również wykazano znamienne statystycznie przewagę enzalutamidu. Wyjątek stanowiła częstość stosowania sipuleucelu-T, w przypadku którego wykazano brak istotnych różnic między analizowanymi grupami. W przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie (zarówno tej ocenianej na podstawie stężenia PSA, jak i odpowiedzi ocenianej na podstawie zajęcia tkanek miękkich) wykazano znamienne statystycznie przewagę enzalutamidu nad BSC. Natomiast wśród chorych z przerzutami do wątroby nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą ENZ a BSC dla całkowitej odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie zajęcia tkanek miękkich.

---



---

Istotny statystycznie wynik na korzyść ENZ uzyskano także w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych oraz częstości występowania pierwszego SRE.

Z uwagi na znaczne różnice w okresach obserwacji w grupie badanej i kontrolnej odstąpiono w analizie od obliczania parametrów NNT i NNH, w związku z czym określenie siły badanej interwencji jest niemożliwe.

### **Ocena bezpieczeństwa**

W badaniu *PREVAIL* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą ENZ a BSC w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

W grupie ENZ częściej niż w grupie BSC występowały działania niepożądane ogółem. W obrębie poszczególnych kategorii działań niepożądanych zaburzenia układu nerwowego ogółem, zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia naczyniowe ogółem, ból głowy, zaburzenia smaku, uderzenia gorąca, nadciśnienie ogółem oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaparcia, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, zmęczenie oraz astenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej ENZ niż w grupie BSC. Z kolei wymioty występowały rzadziej w grupie ENZ, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Ponadto, w grupie ENZ ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieznacznie częściej niż w grupie BSC, jednak różnica między grupami była istotna statystycznie. Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie BSC zaliczono: ból pleców, bóle stawów, krwimocz, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (w tym astenia, zmęczenie ogółem i 1. stopnia nasilenia), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (w tym zmniejszenie masy ciała) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (w tym upadek), zaburzenia układu nerwowego ogółem (w tym ból głowy i zaburzenia smaku), zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym nadciśnienie i uderzenia gorąca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia żołądka i jelit ogółem (w tym zaparcia), zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (w tym zakażenie górnych dróg oddechowych), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem oraz zaburzenia psychiczne ogółem (w tym bezsenność). Istotnym jest, że po dostosowaniu do czasu ekspozycji na dany lek zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, ból głowy,

---

bezszenność oraz zaburzenia żołądka i jelit ogółem odnotowano rzadziej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy BSC.

Z kolei zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia, które wystąpiły istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ w porównaniu z BSC, to zaburzenia naczyniowe ogółem (w tym nadciśnienie) oraz zaburzenia oka ogółem (w tym zaćma). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ a grupą BSC w odniesieniu do poważnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oraz większości pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (w tym napadów padaczkowych będących najczęściej wymienianym zagrożeniem związanym ze stosowaniem ENZ). W grupie ENZ częściej występowały jedynie zaburzenia umysłowe, wtórne nowotwory skóry, zespół niespokojnych nóg, zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi ogółem, nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, ginekomastia, uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy, hiperglikemia 1. stopnia nasilenia oraz złamania niepatologiczne, a różnica między grupami była istotna statystycznie. W przypadku zdarzeń, dla których dostosowano częstość ich występowania do czasu ekspozycji na lek, w grupie ENZ częściej odnotowano tylko wtórne nowotwory skóry oraz ginekomastię.

### Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa

W dokumentach włączonych do uzupełniającej oceny bezpieczeństwa do najczęstszych zaburzeń zaliczono napady padaczkowe. Zaburzenie to raportowano również w analizowanym badaniu, jednak w odniesieniu do częstości jego występowania nie odnotowano istotnych różnic między grupami. W związku z ryzykiem wystąpienia napadów padaczkowych zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku podawania produktu Xtandi® chorym z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub z czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu lub alkoholizm). W obu dokumentach włączonych do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa podkreślano także możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy enzalutamidem a przeciwwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol).

## Wnioski

Analiza skuteczności enzalutamidu w porównaniu z BSC wykazała znamienne przewagę enzalutamidu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza profilu bezpieczeństwa dowodzi, że, mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ENZ i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest korzystny i porównywalny z profilem bezpieczeństwa BSC. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę dostępną obecnie w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

## 11. Dyskusja

Wyniki porównania w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności enzalutamidu nad BSC, a profil bezpieczeństwa enzalutamidu oceniono jako korzystny i porównywalny do profilu bezpieczeństwa BSC. Chorzy po progresji choroby otrzymywali leczenie przeciwnowotworowe, w związku z czym leczenie to może mieć wpływ m.in. na czas przeżycia całkowitego. Należy jednak podkreślić, że leczenie przeciwnowotworowe stosował istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie ENZ niż w grupie BSC, a dodatkowo terapię tę rozpoczynano w tej grupie później. Zakłada się, że istnieje wpływ tego leczenia na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego w każdej z grup, jednak parametr HR określa względną wartość dla porównania obu grup, przez co uwzględnia również efekt dodania tych terapii, stosowanych w obu ramionach. Co więcej w opinii analityków, po wyeliminowaniu wpływu leczenia przeciwnowotworowego, wartość parametru HR powinna być jeszcze bardziej korzystna dla ENZ, ponieważ w grupie kontrolnej większy odsetek chorych stosował LPN.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki,

---

m.in. czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz są niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności enzalutamidu w populacji docelowej. Wagę wszystkich punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa również oceniono jako krytyczną. Na podstawie oceny według zaleceń GRADE stwierdzono, iż ze względu na metodykę badania *PREVAIL* jakość danych pochodzących z tego badania jest wysoka.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym z liczną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również oceniono jako średnią, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne na dużej populacji chorych, odpowiadającej populacji docelowej. Badana w analizie populacja może zostać uznana za reprezentatywną. W ramach analizy nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla enzalutamidu w populacji docelowej, w związku z czym nie można porównać skuteczności eksperymentalnej enzalutamidu ze skutecznością praktyczną. Można jednak przypuszczać, że wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono systematycznych opracowań wtórnych, w których analizowane były wyniki skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu stosowanego u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego, jednak należy podkreślić, że dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na danych, m.in. z PSUR, może w pewnym stopniu odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu nie może zostać uznana za ostateczną, ponieważ badanie randomizowane *PREVAIL*, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ENZ nie zostało zakończone (brak danych dotyczących ostatecznej daty zakończenia badania). Można jednak przypuszczać, że ostateczne wyniki pochodzące z tego badania będą również

---

---

zadowalające, co wyniki wstępne. Szczegółowy opis zakończonych (nieopublikowanych), trwających lub planowanych badań klinicznych znajduje się w załączniku 12.3.

Rak gruczołu krokowego zajmuje piąte miejsce pod względem zachorowalności na nowotwory na świecie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Jest to stosunkowo liczna grupa chorych, która obecnie może nie być leczona w Polsce w sposób optymalny. Chorzy w tej populacji mogą zbyt długo otrzymywać BSC, przez co w chwili pojawienia się wskazań do rozpoczęcia chemioterapii, podanie docetakselu (jako standardowej terapii w chwili pojawienia się wskazań zastosowania tego leczenia), z uwagi na stan zdrowia chorego, może nie być już możliwe. Enzalutamid może zmodyfikować proces leczenia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Jego podanie po niepowodzeniu deprivacji androgenowej opóźnia rozpoczęcie leczenia chemioterapeutycznego, pozwalając jednocześnie zachować choremu odpowiedni stan zdrowia, umożliwiając rozpoczęcie terapii docetakselem (standard leczenia w Polsce) w chwili wystąpienia wskazań do tego rodzaju leczenia.

---

## 12. Załączniki

### 12.1. Objasnienia siły rekomendacji oraz jakości dowodów zagranicznych wytycznych

W poniższej tabeli zamieszczono objaśnienia odnoszące się do siły rekomendacji oraz jakości dowodów zagranicznych wytycznych.

**Tabela** 44  
**Objasnienia siły rekomendacji oraz jakości dowodów zagranicznych wytycznych**

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Siła rekomendacji / jakość dowodu |             | Objasnienie   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------|---|
| ASCO/CCO 2014                        | Siła rekomendacji                 | Silna       | Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest znaczna. Rekomendacja oparta na silnych dowodach wskazujących na faktyczną korzyść (korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach (bez wyjątków lub z niewielkimi wyjątkami), z brakiem niepewności lub nieznaczną niepewnością dotyczącą jakości badań i/lub zakres zgodności ekspertów. |
|                                      |                                   | Umiarkowana | Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest średnia. Rekomendacja oparta na umiarkowanych dowodach wskazujących na faktyczną korzyść (korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach (z niewieloma wyjątkami), z nieznacznymi niepewnościami dotyczącymi jakości badań i/lub zakres zgodności ekspertów.                               |
|                                      |                                   | Słaba       | Pewność, że rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę jest niewielka. Rekomendacja oparta na ograniczonych dowodach wskazujących na faktyczną korzyść (korzyści przewyższają ryzyko), spójnych wynikach z istotnymi wyjątkami, z niepewnością dotyczącą jakości badań i/lub wymiaru zgodności ekspertów.  |
|                                      | Jakość dowodu                     | Wysoka      | Duża pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwy wymiar i ukierunkowanie korzyści (równowaga korzyści i ryzyka) oraz że wymiar korzyści nie zostanie potwierdzony w wyniku dalszych badań jest bardzo mało prawdopodobne.   |
|                                      |                                   | Umiarkowana | Umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwy wymiar i ukierunkowanie korzyści (równowaga korzyści i ryzyka) oraz że wymiar korzyści nie zostanie potwierdzony w wyniku dalszych badań jest mało prawdopodobne.   |
|                                      |                                   | Niska       | Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwy wymiar i ukierunkowanie korzyści (równowaga korzyści i ryzyka) oraz wymiar korzyści nie zostanie potwierdzony w wyniku dalszych badań jest prawdopodobne.   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Siła rekomendacji / jakość dowodu |                 | Objaśnienie  |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|--|
| AUA 2014                             | 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.   |
|                                      | 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).   |
| EAU 2014                             | Siła rekomendacji                 | Poziom A        | Rekomendacja oparta na wynikach spójnych 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.   |
|                                      | Jakość dowodu                     | 1a              | Na podstawie metaanalizy badań randomizowanych.  |
|                                      |                                   | 1b              | Na podstawie co najmniej 1 badania randomizowanego.  |
|                                      |                                   | 2a              | Na podstawie 1 poprawnie zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji.  |
|                                      |                                   | 3               | Na podstawie poprawnie zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, korelacji lub opisy przypadków.  |
| EECP 2014                            | Wymiar konsensusu                 | Mocny konsensus | Co najmniej 80% ekspertów odpowiedziało „tak”, od głosu wstrzymało się ≤5% ekspertów.  |
|                                      |                                   | Konsensus       | Co najmniej 70% ekspertów odpowiedziało „tak”, od głosu wstrzymało się ≤20% ekspertów.   |
| NCCN 2015                            | Siła rekomendacji                 | Kategoria 1     | Rekomendacja oparta na wyższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.   |
|                                      |                                   | Kategoria 2A    | Rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji.   |
| CUOG-CUA 2013                        | Siła rekomendacji                 | Poziom A        | Rekomendacja oparta zazwyczaj na dowodach o wysokiej sile (ang. <i>level 1</i> ), 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. <i>level 2</i> ), rekomendacje na poziomie A, oparte na innej niż wysokiej sile dowodach, wymagają większej ilości dowodów. |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Siła rekomendacji / jakość dowodu |                                       | Objaśnienie  |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--|
|                                      |                                   | 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. <i>level 4</i> ) lub na podstawie kluczowych danych pochodzących z badań klinicznych, którym przypisuje się siłę dowodu 2 lub 3 lub na podstawie opinii ekspertów z wykorzystaniem metody delfickiej (do podejmowania decyzji wykorzystuje się wiedzę, doświadczenie i opinie ekspertów z danej dziedziny, osąd wydawany jest na podstawie serii ankiet). |
|                                      | Jakość dowodu                     | 1<br>(w tym oksfordzkie 1a i 1b)      | Dowody zazwyczaj pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań klinicznych, z dobrej jakości badań randomizowanych lub z badań typu „wszystko albo nic”, w których żadna z dostępnych opcji terapeutycznych nie jest właściwym rozwiązaniem.  |
|                                      |                                   | 2<br>(w tym oksfordzkie: 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<br>(w tym oksfordzkie: 3a, 3b i 4)  | Dowody pochodzące z dobrej jakości retrospektywnych badań przypadków (ang. <i>case-control studies</i> ), w których grupę kontrolną stanowią dopasowane pod względem np. wieku lub płci osoby niepochodzące z badanej populacji. Dowody mogą pochodzić także z dobrej jakości serii przypadków bez grupy kontrolnej.   |
|                                      | ESMO 2013                         | Siła rekomendacji                     | Poziom A   |
| Poziom B                             |                                   |                                       | Rekomendacja oparta na dowodach o dużej lub umiarkowanej sile, udowodniona skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, terapia zazwyczaj rekomendowana.   |
| Jakość dowodu                        |                                   | I                                     | Dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, metodologicznie poprawnie przeprowadzonego badania randomizowanego (o potencjalnie niskim błędzie systematycznym – ang. <i>bias</i> ) lub metaanaliza dobrze zaprojektowanych homogenicznych randomizowanych badań.  |
|                                      |                                   | II                                    | Dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z podejrzeniem wystąpienia obciążenia wyników błędem systematycznym (ang. <i>bias</i> ) – badania niższej jakości lub metaanaliza tych badań lub badań ze stwierdzoną heterogenicznością.  |
|                                      |                                   | IV                                    | Dowody pochodzące z retrospektywnych badań kohortowych lub badań przypadków.   |

Źródło: opracowanie własne



## 12.2. Wyniki badania ankietowego



**ANKIETA**  
**LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI U DOROSŁYCH MĘŻCZYŹN NIESTOSUJĄCYCH UPRIEDNIO CHEMIOTERAPII**

Zwracamy się z prośbą o udzielenie wszelkich istotnych informacji, dotyczących populacji oraz sposobów leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) z przerzutami u dorosłych mężczyzn bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, niestosujących uprzednio chemioterapii, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane.

Wyniki ankiety będą uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Xtandi®, którego substancją czynną jest enzalutamid. Jest on jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

Wypełniający/-a

Ośrodek KLINIKA ONKOLOGICZNA, CENTRUM ONKOLOGII-INSTYTUT W WARSZAWIE

1. Prosimy o określenie liczby dorosłych mężczyzn w Polsce w 2014 r. chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami niestosujących uprzednio chemioterapii ogółem oraz we wskazanych subpopulacjach. Jaki odsetek spośród tych chorych kwalifikuje się do leczenia enzalutamidem, jeśli miałyby zarejestrowane takie wskazanie?

| Populacja chorych   | Liczba chorych | Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem |
|---|----------------|---|
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią | 1500           | 75%   |

| Populacja chorych  | Liczba chorych | Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem |
|--|----------------|---|
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią obecnie jeszcze bez wskazania do chemioterapii | 500            | 80 %  |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią z przeciwwskazaniami do chemioterapii          | 300            | 80 %  |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC obecnie leczeni chemioterapią (I linia leczenia po wykazaniu hormonooporności)    | 1000           | 30 %  |

2. Jakie terapie znajdują zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego CRPC\* niestosujących uprzednio chemioterapii, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie? \* wg klasycznej definicji CRPC chodzi o chorych po niepowodzeniu MAB? Zgodnie z najnowszą definicją CRPC można rozpoznać w przypadku progresji na monoterapii aLHRH – tym samym w tabeli należałoby uwzględnić flutamid i bikalutamid. W tabeli przedstawiono postępowanie w przypadku chorych z CRPC po niepowodzeniu MAB

| Interwencja                | Dawka dobową i drogą podania, liczba cykli        | Odsetek chorych, u których stosuje się terapię | Czy enzalutamid byłby alternatywa, gdyby był refundowany?   |
|----------------------------|---|--|---|
| OBSERWACJA                 | -   | 50 %   | tak *   |
| DEKSAMETAZON               | 1 MG/D DAWKA CIĄGLA                               | 20 %   | tak   |
| MODULATORY OBROTU KOSTNEGO | Kwas zoledronowy 4 mg co 3-4 tygodnie SAMODZIELNA | 25 %   | nie   |
| LECZENIE MIEJSCOWE         | RADIOTERAPIA NA ZMIANY W KOŚCIACH                 | 5 %  | tak <input type="checkbox"/> / nie <input type="checkbox"/> |

\* tak – dotyczy tylko części populacji. W przypadku chorych bezobjawowych, z ograniczonymi przerzutami do kości po leczeniu miejscowym i progresją biochemiczną zastosowanie enzalutamidu (choć zgodne z ChPL z klinicznego punktu widzenia nie zawsze jest uzasadnione)

3. Jeżeli w ramach powyżej wymienionych interwencji stosowane jest BSC (optymalne leczenie wspomagające), prosimy o podanie informacji, co stanowi BSC w przypadku chorych na przerzutowego CRPC? Prosimy o wskazanie odsetka chorych, stosujących poszczególne terapie wchodzące w skład BSC oraz średnią długość stosowania tych terapii (lub zaznaczenie, że stosowane są dożywotnio / do progresji etc.).

| Terapia stosowana w ramach BSC | Odsetek chorych stosujących daną terapię | Średnia długość stosowania danej terapii |
|--------------------------------|--|--|
|                                | .....%                                   |  |
|                                | .....%                                   |  |
|                                | .....%                                   |  |
|                                | .....%                                   |  |
|                                | .....%                                   |  |

4. Prosimy o wskazanie kryteriów kwalifikujących chorych do leczenia enzalutamidem (po objęciu refundacją) lub docetakselem.

| Kryteria kwalifikujące chorych do leczenia enzalutamidem | Kryteria kwalifikujące chorych do leczenia docetakselem                   |
|--|---|
| Powolna dynamika choroby                                 | Wysoka dynamika choroby nowotworowej                                      |
| Przerzuty głównie w kościach, tkankach miękkich          | Przerzuty w narządach trzewnych   |
| PSADT > 4 mies.  | Krótki PSADT <3 -4 mies.  |
| Gleason <8   | Nieadekwatnie niskie stężenie PSA w stosunku do zaawansowania klinicznego |
|  | Gleason >8  |

5. Jakie są obecnie przeciwwskazania do zastosowania docetakselu u chorych na przerzutowego CRPC wraz z odsetkiem chorych, u których przeciwwskazania te występują.

| Przeciwwskazanie                       | Odsetek chorych |
|--|-----------------|
| Niewydolność wątroby                   | 3 %             |
| Nieprawidłowa czynność szpiku kostnego | 15 %            |
|  | ..... %         |
|  | ..... %         |
|  | ..... %         |
|  | ..... %         |

6. Proszę określić jaki odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem będzie najprawdopodobniej stosować takie leczenie w kolejnych latach po objęciu enzalutamidu refundacją.

| Rok refundacji enzalutamidu | I rok | II rok | III rok |
|-----------------------------|-------|--------|---------|
| Udział w rynku enzalutamidu | 15 %  | 40 %   | 80%     |

7. Jakie badania muszą zostać przeprowadzone w celu zakwalifikowania dorosłych mężczyzn chorych na CRPC z przerzutami niestosujących uprzednio chemioterapii do leczenia enzalutamidem lub inną obecnie stosowaną w tym wskazaniu terapią?

| Obecne terapie  |  | Enzalutamid<br>(□ postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii)                      |
|---|--|---|
| Badania obrazowe<br>Scyntygrafia, KT/USG j. brzusznej, miednicy, RTG/KT klatki piersiowej |  | Badania obrazowe<br>Scyntygrafia, KT/USG j. brzusznej, miednicy, RTG/KT klatki piersiowej |
| Morfologia krwi obwodowej   |  | Morfologia krwi obwodowej   |
| Badania biochemiczne<br>AST, ALT, bilirubina  |  | Badania biochemiczne<br>bilirubina, ALBUMINY  |
| PSA   |  | PSA   |
| Stężenie testosteronu (o ile wcześniej nie monitorowany – potwierdzenie CRPC)             |  | Stężenie testosteronu (o ile wcześniej nie monitorowany – potwierdzenie CRPC)             |
|   |  | EKG   |
|   |  | ECHO<br>u chorych z niewydolnością serca NYHA III, IV                                     |

8. W jaki sposób monitoruje się chorych stosujących obecnie leczenie, a w jaki sposób będzie odbywać się monitorowanie chorych stosujących enzalutamid? Prosimy o wskazanie badań bądź procedur medycznych, w ramach których będzie przebiegać monitorowanie wraz z odsetkiem chorych, częstości wykonywania badań (w przeliczeniu na okresy roczne – u chorych, u których będą wykonywane).

| Badanie  | % chorych | Badań rocznie  |
|--|-----------|--|
| <b>Obecne terapie</b>                              |           |  |
| Morfologia krwi obwodowej                          | 100%      | Co 2-3 tygodnie w trakcie chemioterapii<br>Schemat docetakselu<br>75 mg/m <sup>2</sup> co 3 tygodnie<br>50 mg/m <sup>2</sup> co 2 tygodnie |
| Badania biochemiczne<br>AST, ALT, bilirubina całk. | 100%      | Co 3 miesiące  |
| PSA  | 100%      | Co 2 miesiące  |
| Badania obrazowe ww.                               | 100%      | Po 3 miesiącach (bez scyntygrafii) oraz przypadku progresji biochemicznej lub objawowej  |

Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn nie stosujących uprzednio chemioterapii

| Badanie  | % chorych | Badań rocznie   |
|--|-----------|---|
| <b>Enzalutamid (☐ postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii)</b> |           |   |
| Morfologia krwi obwodowej  | 100%      | Przez 2-3 miesiące co kurs (z uwagi na ryzyko neutropenii zapisane w ChPL)              |
| Badania obrazowe ww.   | 100%      | Po 3 miesiącach (bez scyntygrafii) oraz przypadku progresji biochemicznej lub objawowej |
| PSA  | 100%      | Co 2 miesiące   |
|  |           |   |
|  |           |   |
|  |           |   |

9. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych, związanych z terapiami stosowanymi w leczeniu chorych w ramach rozważanej w ankiecie populacji.

Czy rzeczywiście chodziło Państwu o Serious Adverse Events definiowane jako- zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji, głębokie zaburzenia funkcjonowania codziennego? Czy też jako działanie niepożądane wymagające po prostu interwencji lekarskiej?

| Działanie niepożądane  | Odsetek chorych leczonych z powodu działania w sytuacji jego wystąpienia | Leczenie (leki, terapie – wraz z odsetkami chorych, którzy stosują poszczególne terapie) | Dawkowanie         | Czas leczenia  | Liczba bądź częstotliwość wizyt lekarskich            |
|--|--|--|--------------------|--|---|
| Ból pleców<br>Dolegliwości bólowe towarzyszące przerzutom (rzadko związane z toksycznością leczenia systemowego) | 10%  | NLPZ (70%)<br>Opioidy (30%)  | zmiennie           | Ciągły do czasu uzyskania odpowiedzi na leczenie e systemowe | Kontrola co wizytę związaną z leczeniem onkologicznym |
| Zaparcia   | 3%   | Metoklopramid<br>Laktuloza   | 3x1 tabl<br>3x5 ml | Ciągły do czasu ustąpienia objawów                           | Kontrola co wizytę związaną z leczeniem onkologicznym |
| Ból stawów   | 5%   | NLPZ   | zmiennie           | Do ustąpienia objawów  | Kontrola co wizytę związaną z leczeniem onkologicznym |
| Zmęczenie  | AE - 50%<br>SAE – 10%  | Brak leczenia farmakologicznego<br>Fizykoterapia   |                    |  | Kontrola co wizytę związaną z leczeniem onkologicznym |
| Uderzenia gorąca   | AE - 20%<br>SAE – 5%   | W ekstremalnych przypadkach<br>Weniatlaksyma   | 37,5 mg 3x/d       | Do ustąpienia objawów  | Kontrola co wizytę związaną z leczeniem onkologicznym |

|                     | AE 10-15%<br>SAE – 2% | Inhibitory ACE<br>Antagoniści receptora<br>angiotensyny | Zależne od<br>nasilenia<br>działania<br>niepóźadnego | Ciągle w trakcie<br>leczenia<br>indukującego<br>nadciśnienie | Kontrola co wizyte<br>związana z<br>leczeniem<br>onkologicznym |
|---------------------|-----------------------|---|--|--|--|
| <b>Nadciśnienie</b> |                       |   |  |  |  |
| Inne: .....         | .....%                |   |  |  |  |
| Inne: .....         | .....%                |   |  |  |  |
| Inne: .....         | .....%                |   |  |  |  |



**ANKIETA**  
**LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO Z PRZERZUTAMI U DOROSŁYCH MĘŻCZYŹN NIESTOSUJĄCYCH UPRZEDNIO CHEMIOTERAPII**

Zwracamy się z prośbą o udzielenie wszelkich istotnych informacji, dotyczących populacji oraz sposobów leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) z przerzutami u dorosłych mężczyzn bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, niestosujących uprzednio chemioterapii, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane.

Wyniki ankiety będą uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Xtandi®, którego substancją czynną jest enzalutamid. Jest on jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokując kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.



Ośrodek **Gdański Uniwersytet Medyczny**

1. Prosimy o określenie liczby dorosłych mężczyzn w Polsce w 2014 r. chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami niestosujących uprzednio chemioterapii ogółem oraz we wskazanych subpopulacjach. Jaki odsetek spośród tych chorych kwalifikuje się do leczenia enzalutamidem, jeśli miałyby zarejestrowane takie wskazanie?

| Populacja chorych   | Liczba chorych | Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem |
|---|----------------|---|
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią | 4000           | 60%   |



| Populacja chorych  | Liczba chorych | Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem |
|--|----------------|---|
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią obecnie jeszcze bez wskazania do chemioterapii | 3000           | 80%   |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią z przeciwwskazaniami do chemioterapii          | 1000           | 60%   |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC obecnie leczeni chemioterapią (I linia leczenia po wykazaniu hormonooporności)    | 1000           | 60%   |

2. Jakie terapie znajdują zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego CRPC niestosujących uprzednio chemioterapii, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

| Interwencja                          | Dawka dobową i drogą podania, liczba cykli | Odsetek chorych, u których stosuje się terapię | Czy enzalutamid byłby alternatywą, gdyby był refundowany? |
|--------------------------------------|--|--|---|
| radioterapia paliatywna              | nie dotyczy                                | 30%  | tak <input type="checkbox"/> / nie X                      |
| abirateron (nie refundowany)         | 1000 mg/d PO                               | 1-2%   | tak X/ nie <input type="checkbox"/>                       |
| bikalutamid                          | 50 mg/d PO                                 | 40%  | tak X/ nie <input type="checkbox"/>                       |
| izotopy radioaktywne (stront, samar) |  | 20%  | tak X/ nie <input type="checkbox"/>                       |
| kwasy zoledronowy                    | 4 mg co 4 tyg.                             | 60%  | tak <input type="checkbox"/> / nie X                      |

3. Jeżeli w ramach powyżej wymienionych interwencji stosowane jest BSC (optymalne leczenie wspomagające), prosimy o podanie informacji, co stanowi BSC w przypadku chorych na przerzutowego CRPC? Prosimy o wskazanie odsetka chorych, stosujących poszczególne terapie wchodzące w skład BSC oraz średnią długość stosowania tych terapii (lub zaznaczenie, że stosowane są dożywotnio / do progresji etc.).

| Terapia stosowana w ramach BSC       | Odsetek chorych stosujących daną terapię | Średnia długość stosowania danej terapii |
|--------------------------------------|--|--|
| radioterapia paliatywna              | 30%                                      | jednorazowo                              |
| izotopy radioaktywne (stront, samar) | 20%                                      | jednorazowo                              |
| leki p/bólowe                        | 80%                                      | 2 lata                                   |
| bisfosfoniany                        | 60%                                      | 2 lata                                   |
| glukokortykosteroidy                 | 20%                                      | 6 m-cy                                   |

4. Prosimy o wskazanie kryteriów kwalifikujących chorych do leczenia enzalutamidem (po objęciu refundacją) lub docetakselem.

| Kryteria kwalifikujące chorych do leczenia enzalutamidem            | Kryteria kwalifikujące chorych do leczenia docetakselem |
|---|---|
| brak/niewielkie dolegliwości  | nasilone dolegliwości                                   |
| przerzuty do kości i węzłów chłonnych                               | przerzuty do narządów mięszkowych                       |
| długi okres leczenia hormonalnego do rozwoju oporności na kastrację | szybki rozwój oporności na kastrację                    |
| powolny przebieg choroby  | gwałtowna progresja choroby                             |
|   |   |
|   |   |

5. Jakie są obecnie przeciwwskazania do zastosowania docetakselu u chorych na przerzutowego CRPC wraz z odsetkiem chorych, u których przeciwwskazania te występują.

| Przeciwwskazanie  | Odsetek chorych |
|---|-----------------|
| zły stan sprawności   | 30 %            |
| niewydolność szpiku (zwykle po leczeniu izotopami radioaktywnymi) | 10%             |
| niewydolność nerek lub wątroby                                    | 10%             |
|   | ..... %         |
|   | ..... %         |
|   | ..... %         |

6. Proszę określić jaki odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem będzie najprawdopodobniej stosować takie leczenie w kolejnych latach po objęciu enzalutamidem refundacją.

| Rok refundacji enzalutamidem | I rok | II rok | III rok |
|------------------------------|-------|--------|---------|
| Udział w rynku enzalutamidem | 30 %  | 50 %   | 60 %    |

7. Jakie badania muszą zostać przeprowadzone w celu zakwalifikowania dorosłych mężczyzn chorych na CRPC z przerzutami niestosujących uprzednio chemioterapii do leczenia enzalutamidem lub inną obecnie stosowaną w tym wskazaniu terapią?

| Obecne terapie     | Enzalutamid (postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii) |
|--------------------|---|
| PSA, testosteron   | postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii               |
| scyntygrafia kości | postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii               |

| Obecne terapie                                | Enzalutamid<br>(postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii) |
|---|--|
| morfologia krwi                               | -  |
| podstawowe badania biochemiczne               | postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii                  |
| TK/MR kl. piersiowej, j. brzusznej i miednicy | postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii                  |
|   |  |
|   |  |

8. W jaki sposób monitoruje się chorych stosujących obecnie leczenie, a w jaki sposób będzie odbywać się monitorowanie chorych stosujących enzalutamid? Prosimy o wskazanie badań bądź procedur medycznych, w ramach których będzie przebiegać monitorowanie wraz z odsetkiem chorych, częstości wykonywania badań (w przeliczeniu na okresy roczne – u chorych, u których będą wykonywane).

| Badanie  | % chorych | Badan rocznie |
|--|-----------|---------------|
| <b>Obecne terapie</b>  |           |               |
| PSA, testosteron   | 100       | 8             |
| scyntygrafia kości   | 80        | 2             |
| morfologia krwi  | 60        | 20            |
| podstawowe badania biochemiczne  | 60        | 4             |
| TK/MR kl. piersiowej, j. brzusznej i miednicy                            | 30        | 3             |
| <b>Enzalutamid (□ postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii)</b> |           |               |
| PSA, testosteron   | 100       | 8             |
| scyntygrafia kości   | 80        | 2             |
| podstawowe badania biochemiczne  | 100       | 4             |
| TK/MR kl. piersiowej, j. brzusznej i miednicy                            | 30        | 3             |
|  |           |               |
|  |           |               |

9. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych, związanych z terapiami stosowanymi w leczeniu chorych w ramach rozważanej w ankiecie populacji.

| Działanie niepożądane | Odsetek chorych leczonych z powodu działania w sytuacji jego wystąpienia | Leczenie (leki, terapie – wraz z odsetkami chorych, którzy stosują poszczególne terapie) | Dawkowanie | Czas leczenia | Liczba bądź częstotliwość wizyt lekarskich |
|-----------------------|--|--|------------|---------------|--|
| Ból pleców            | 10%  | leki p/bólowe (różne)  | różne      | długotrwałe   | 1/m-c                                      |
| Zaparcia              | 5%   | liść senesu, lactuloza   | różne      | długotrwałe   | 1/m-c                                      |
| Ból stawów            | 2%   | leki p/bólowe (różne)  | różne      | długotrwałe   | 1/m-c                                      |
| Zmęczenie             | 30%  | -  | -          | -             | -  |
| Uderzenia gorąca      | 70%  | -  | -          | -             | -  |
| Nadciśnienie          | 10%  | leki hipotensyjne (różne)  | różne      | długotrwałe   | 1/3 m-ce                                   |
| Inne: .....           | .....%   |  |            |               |  |
| Inne: .....           | .....%   |  |            |               |  |
| Inne: .....           | .....%   |  |            |               |  |



**ANKIETA**  
**LECZENIE OPORNEGO NA KASTRACJĘ RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO**  
**Z PRZERZUTAMI U DOROSŁYCH MĘŻCZYŹN NIESTOSUJĄCYCH UPREDNIO**  
**CHEMIOTERAPII**

Zwracamy się z prośbą o udzielenie wszelkich istotnych informacji, dotyczących populacji oraz sposobów leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC, ang. *castration-resistant prostate cancer*) z przerzutami u dorosłych mężczyzn bez objawów lub z objawami o łagodnym nasileniu, niestosujących uprzednio chemioterapii, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane.

Wyniki ankiety będą uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Xtandi®, którego substancją czynną jest enzalutamid. Jest on silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Blokuje kilka etapów szlaku przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy. Enzalutamid kompetytywnie blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym, blokuje przemieszczenie aktywnego receptora do jądra oraz wiązanie aktywnego receptora androgenowego z DNA, nawet w przypadku nadekspresji receptorów androgenowych oraz w raku prostaty opornym na leczenie antyandrogenami. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka prostaty, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu.

Jednocześnie chcielibyśmy podkreślić, iż Państwa ocena nie będzie publicznie wykorzystana w celu bezpośredniej konfrontacji z opiniami innych specjalistów z danej dziedziny.

Wypełniający/a .....  
.....

Ośrodek .....Klinika Onkologii UJCM w Krakowie.....  
.....

1. Prosimy o określenie liczby dorosłych mężczyzn w Polsce w 2014 r. chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami niestosujących uprzednio chemioterapii ogółem oraz we wskazanych subpopulacjach. Jaki odsetek spośród tych chorych kwalifikuje się do leczenia enzalutamidem, jeśli miałyby zarejestrowane takie wskazanie?

| Populacja chorych  | Liczba chorych | Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem |
|--|----------------|---|
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią  | 3500           | ...15...%   |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią obecnie jeszcze bez wskazania do chemioterapii | 1500           | ...20...%   |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC nieleczeni wcześniej chemioterapią z przeciwwskazaniami do chemioterapii          | 300            | 20.....%  |
| Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC obecnie leczeni chemioterapią (I linia leczenia po wykazaniu hormonooporności)    | 2000           | 60.....%  |

2. Jakie terapie znajdują zastosowanie w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego CRPC niestosujących uprzednio chemioterapii, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana? U jakiego odsetka chorych stosowane są wymienione terapie?

| Interwencja      | Dawka dobową i drogą podania, liczba cykli  | Odsetek chorych, u których stosuje się terapię | Czy enzalutamid byłby alternatywą, gdyby był refundowany?    |
|------------------|---|--|--|
| Ketokonazol      | 200-400 mg po/non-stop do progresji lub nieakceptowanej toksyczności, średnio 6 tygodni | 5-.....%                                       | tak <input type="checkbox"/> / nie <input type="checkbox"/>  |
| Kwas zoledronowy | 4 mg/wlew iv co 28 dni przewlekle   | .....30...%                                    | tak <input type="checkbox"/> / nieX <input type="checkbox"/> |
| BSC              |   | 45-50%.....%                                   | tak <input type="checkbox"/> / nie <input type="checkbox"/>  |
| Obserwacja       |   | .....20%...%                                   | tak <input type="checkbox"/> / nie <input type="checkbox"/>  |

3. Jeżeli w ramach powyżej wymienionych interwencji stosowane jest BSC (optymalne leczenie wspomagające), prosimy o podanie informacji, co stanowi BSC w przypadku chorych na przerzutowego CRPC? Prosimy o wskazanie odsetka chorych, stosujących poszczególne terapie wchodzące w skład BSC oraz średnią długość stosowania tych terapii (lub zaznaczenie, że stosowane są dożywotnio / do progresji etc.).

| Terapia stosowana w ramach BSC | Odsetek chorych stosujących daną terapię | Średnia długość stosowania danej terapii |
|--------------------------------|--|--|
| Encorton 20mg/d/po             | 60.....%                                 | dożywotnio                               |
| Octan megestrolu 40 mg po/d    | ...15...%                                | do progresji                             |
| Kwas zoledronowy (jw)          | ...30%...%                               | dożywotnio/do toksyczności nerkowej      |
|                                | .....%                                   |  |

| Terapia stosowana w ramach BSC | Odsetek chorych stosujących daną terapię | Średnia długość stosowania danej terapii |
|--------------------------------|--|--|
|                                | .....%                                   |  |

4. Prosimy o wskazanie kryteriów kwalifikujących chorych do leczenia enzalutamidem (po objęciu refundacją) lub docetakselem.

| Kryteria kwalifikujące chorych do leczenia enzalutamidem | Kryteria kwalifikujące chorych do leczenia docetakselem |
|--|---|
| Oporność na kastrację                                    | Oporność na kastrację                                   |
| Wolna dynamika choroby                                   | Szybka dynamika choroby                                 |
| Brak nasilonych objawów choroby                          | Nasilone objawy choroby                                 |
| Chorzy starsi  |   |
| Lekkie zaburzenia wątroby                                |   |
| Lekkie lub średnie zaburzenia nerek                      |   |
| Brak zgody na chemioterapię                              |   |

5. Jakie są obecnie przeciwwskazania do zastosowania docetakselu u chorych na przerzutowego CRPC wraz z odsetkiem chorych, u których przeciwwskazania te występują.

| Przeciwwskazanie                                   | Odsetek chorych |
|--|-----------------|
| Nasilona anemia lub leukopenia                     | .....5... %     |
| Nadwrażliwość                                      | .....2... %     |
| Ciężka niewydolność nerek                          | .....5... %     |
| Nasilone współistniejące schorzenia kardiologiczne | .....5... %     |
|  | ..... %         |
|  | ..... %         |

6. Proszę określić jaki odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia enzalutamidem będzie najprawdopodobniej stosować takie leczenie w kolejnych latach po objęciu enzalutamidem refundacją.

| Rok refundacji enzalutamidem | I rok     | II rok       | III rok      |
|------------------------------|-----------|--------------|--------------|
| Udział w rynku enzalutamidem | .....15 % | .....35... % | .....50... % |

7. Jakie badania muszą zostać przeprowadzone w celu zakwalifikowania dorosłych mężczyzn chorych na CRPC z przerzutami niestosujących uprzednio chemioterapii do leczenia enzalutamidem lub inną obecnie stosowaną w tym wskazaniu terapią?

| Obecne terapie     | Enzalutamid<br>(☐ postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii) |
|--------------------|--|
| Morfologia krwi    | Morfologia krwi  |
| transaminazy       | transaminazy   |
| Próby nerkowe      | Próby nerkowe  |
| PSA                | PSA  |
| Poziom wapnia      | -  |
| Badania obrazowe   | Badania obrazowe   |
| Scyntygrafia kości | -  |

8. W jaki sposób monitoruje się chorych stosujących obecnie leczenie, a w jaki sposób będzie odbywać się monitorowanie chorych stosujących enzalutamid? Prosimy o wskazanie badań bądź procedur medycznych, w ramach których będzie przebiegać monitorowanie wraz z odsetkiem chorych, częstości wykonywania badań (w przeliczeniu na okresy roczne – u chorych, u których będą wykonywane).

| Badanie  | % chorych | Badani rocznie |
|--|-----------|----------------|
| <b>Obecne terapie</b>  |           |                |
| Badania obrazowe   | 60%       | 4              |
| PSA  | 100%      | 6              |
| Morfologia, pr. Nerkowe, transaminazy                                    | 60%       | 12             |
| wapń   | 30%       | 12             |
| <b>Enzalutamid (☐ postępowanie analogiczne jak dla obecnych terapii)</b> |           |                |
| Badania obrazowe   | 100%      | 4              |
| PSA  | 100%      | 6              |
| Morfologia, pr wątrobowe, pr nerkowe                                     | 100%      | 6              |
|  |           |                |
|  |           |                |



9. Proszę określić sposób leczenia najczęściej występujących ciężkich działań niepożądanych, związanych z terapiami stosowanymi w leczeniu chorych w ramach rozważanej w ankiecie populacji.

| Działanie niepożądane       | Odsetek chorych leczonych z powodu działania w sytuacji jego wystąpienia | Leczenie (leki, terapie – wraz z odsetkami chorych, którzy stosują poszczególne terapie) | Dawkowanie          | Czas leczenia                     | Liczba bądź częstotliwość wizyt lekarskich |
|-----------------------------|--|--|---------------------|-----------------------------------|--|
| Ból pleców                  | 20.....%   | ketonal  | 200mg/d             | 10-14 dni                         | 1-2  |
| Zaparcia                    | 40.....%   | lactuloza  | 40-60 ml/d          | przewlekle                        | 1  |
| Ból stawów                  | ...30.....%  | Ketonal<br>paracetamol   | 200mg/d<br>2000mg/d | 10-14 dni<br>10-14 dni            | 1-2<br>1-2                                 |
| Zmęczenie                   | 70.....%   | Brak skutecznej terapii  |                     |                                   |  |
| Uderzenia gorąca            | ...80.....%  | Brak skutecznej terapii  |                     |                                   |  |
| Nadciśnienie                | 30.....%   | Wg wskazań kardiologa/internisty –<br>dziesiątki możliwości, leczenie<br>indywidualne    |                     | przewlekle                        | 3-4  |
| Inne: leukopenia.....       | ...40.....%  | neulasta   | 6mg sc lub im       | 3-4<br>podania                    | 1  |
| Inne: ...nudności/wymioty.. | ...30.....%  | ondhasetron  | 16-24 mg po         | 2-3 dni w<br>kazdym<br>cyklu chth | 2-3  |
| Inne: .....                 | .....%   |  |                     |                                   |  |

## 12.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela

45.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej

| Tytuł  | Numer identyfikacyjny | Status  | Sponsor              | Metodyka                                     | Cel  | Data rozpoczęcia | Data zakończenia |
|--|-----------------------|---|----------------------|--|--|------------------|------------------|
| A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy          | NCT01212991           | Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych | Medivation, Inc.     | Badania randomizowane, podwójnie zaślepienie | Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ENZ w porównaniu do PLC u chorych na przerzutowego CRPC po niepowodzeniu terapii ADT, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana klinicznie. Analiza przeprowadzona m.in. na podstawie oceny czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. | Wrzesień 2010    | Wrzesień 2013*   |
| Asian Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Subjects With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy | NCT02294461           | Badanie w fazie rekrutacji chorych                          | Astellas Pharma Inc. | Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie | Analiza wpływu ENZ na czas do wystąpienia progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA względem PLC u chorych na przerzutowego CRPC bez objawów lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii ADT, u których nie stosowano chemioterapii.   | Kwiecień 2014    | Marzec 2017      |

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2014 r.

## 12.4. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 46.**  
**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<br>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 zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji  | Tak, podrozdział 3.3   |
| 3.   | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania   | Tak, rozdział 5 i podrozdział 7.2  |
| 4.   | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul> | Tak, podrozdziały 8.2 i 8.3  |
| 5.   | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej  | Tak, podrozdział 8.2.3   |
| 6.   | Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną   | Tak, podrozdziały 8.7 i 8.9  |
| 7.   | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu   | Tak, podrozdział 8.3.3   |

| <b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b> |  |  |
|---|--|--|
| Nr  | Zadanie  | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 8.  | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych   | Tak, podrozdziały 8.2.1 i 8.3.1 oraz załącznik 12.5  |
| 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, podrozdziały 8.2.3 i 8.3.3  |
| 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, podrozdziały 8.6.1 i 12.7   |
| 10.2  | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania  | Tak, załącznik 12.7  |
| 10.3  | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii   | Tak, załącznik 12.7  |
| 10.4  | Charakterystyki grupy osób badanych  | Tak, załącznik 12.7  |
| 10.5  | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane  | Tak, załącznik 12.7  |
| 10.6  | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu  | Tak, załącznik 12.7  |
| 10.7  | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem   | Tak, załącznik 12.7  |
| 10.8  | Wskazania źródeł finansowania badania  | Tak, załącznik 12.7  |
| 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, podrozdziały 8.7 i 8.9  |
| 12.   | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA oraz FDA                    | Tak, podrozdział 8.11  |

Źródło: opracowanie własne

## 12.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela 47.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap**

| Nr | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #5 dodatkowo pt |
|----|--|------------------------------------|--|---|
| #1 | (enzalutamide OR xtandi OR MDV3100 OR "MDV 3100" OR "MDV-3100")  | 465                                | 11 762   | 1 026   |
| #2 | (prostate* OR prostatic*)  | 173 165                            | 105 514  | 202 859   |
| #3 | (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinom*)  | 3 151 311                          | 11 762   | 2 784 801   |
| #4 | #1 AND #2 AND #3   | 456                                | 24   | 938   |
| #5 | ("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*) | 361 493                            | n/d  | 400 757   |
| #6 | #4 AND #5  | 19                                 | n/d  | 26  |

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (19), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 5 (Cochrane Reviews 0, Other Reviews 0, Methods Studies 0, Technology Assessments 5, Economic Evaluations 0)

Data wyszukiwania: 20.01.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 48.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap**

| Nr | Zapytanie  | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #5 dodatkowo pt |
|----|--|------------------------------------|--|---|
| #1 | (enzalutamide OR xtandi OR MDV3100 OR "MDV 3100" OR "MDV-3100")  | 465                                | 25   | 1 026   |
| #2 | (prostate* OR prostatic*)  | 173 165                            | 11 762   | 202 859   |
| #3 | (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinom*)  | 3 151 311                          | 105 514  | 2 784 801   |
| #4 | #1 AND #2 AND #3   | 456                                | 24   | 938   |
| #5 | (study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*) | 10 811 168                         | n/d  | 10 426 062  |

| Nr | Zapytanie | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] dla #1 dodatkowo tn, dla #5 dodatkowo pt |
|----|-----------|------------------------------------|--|---|
| #6 | #4 AND #5 | 317                                | n/d  | 635   |

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (19), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 5 (Cochrane Reviews 0, Other Reviews 0, Methods Studies 0, Technology Assessments 5, Economic Evaluations 0)

Data wyszukiwania: 20.01.2015 r.

Źródło: opracowanie własne

## 12.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela** **49.**  
**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

| Baza  | Strategia              | Wynik |
|---|------------------------|-------|
| <b>I etap</b>   |                        |       |
| <b>CRD</b><br>(Centre for Reviews and Dissemination)<br><a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>                                   | enzalutamide OR Xtandi | 6     |
| <b>II etap</b>  |                        |       |
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>  | enzalutamide OR Xtandi | 266   |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>   | enzalutamide OR Xtandi | 21    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health</b><br><a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>   | enzalutamide OR Xtandi | 88    |
| <b>URPLWMIPB*</b><br>(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)<br><a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a> | enzalutamid            | 0     |
|   | Xtandi                 | 0     |

\* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 21.01.2015 r.

## 12.7. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy

| Badanie <i>PREVAIL</i> (publikacja <i>Beer 2014</i> ) [69]  |
|---|
| METODYKA  |
| <p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie ośrodka badawczego;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójnie;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> tak, ENZ oraz PLC podawano w postaci kapsułek o identycznym wyglądzie w taki sam sposób oraz w tym samym czasie. W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, personel medyczny oraz osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w badaniu utracono 1288 (75,0%) z 1717 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w grupie przyjmującej ENZ: 505 (57,9%) z 872 chorych, 17 (1,9%) z powodu zgonu, 2 (0,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,1%) z powodu naruszenia protokołu badania, 21 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 355 (40,7%) z powodu progresji choroby<sup>46</sup>, 49 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 60 (6,9%) chorych z innych<sup>47</sup> powodów;</li> <li>• w grupie przyjmującej BSC: 783 (92,7%) z 845 chorych, 7 (0,8%) z powodu zgonu, 40 (4,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 577 (68,3%) z powodu progresji choroby, 51 (6,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 108 (12,8%) chorych z innych<sup>48</sup> powodów;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT<sup>49</sup>:</b> tak; wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych, natomiast w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla chorych, którzy nie otrzymali przydzielonej interwencji;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Medivation oraz Astellas Pharma;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 207 (z całego świata);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Kwalifikacja chorych do badania trwała od września 2010 do września 2012. Punkt odcięcia danych miał miejsce we wrześniu 2013. Dla każdego z punktów końcowych podano zróżnicowane mediany okresu obserwacji. W przypadku odpowiedzi na leczenie nie podano mediany okresów obserwacji, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych, przedstawione w publikacji <i>PREVAIL</i> (tj. ok. 22 miesiące). Okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie stosującej BSC, natomiast okres raportowania zdarzeń niepożądanych wyniosła 17,1 miesiąca w grupie ENZ, a w grupie BSC – 5,4 miesiąca.</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> dla skojarzonych pierwszorzędowych punktów końcowych analizowanych w ramach populacji ITT błąd I rodzaju wynosił 0,05, natomiast dla rPFS przyjęto błąd 0,001 (dwustronny) oraz 0,049 (dwustronny) dla czasu przeżycia całkowitego. W ramach analizy wstępnej (ang. <i>interim analysis</i>) dla czasu przeżycia całkowitego przeprowadzanej po wystąpieniu 540 zgonów dwustronny błąd I rodzaju wynosił 0,0147. Dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano procedurę <i>step-down</i> i przyjęto dwustronny błąd I typu na poziomie 5%;</p> |

<sup>46</sup> w tym z powodu progresji klinicznej, progresji potwierdzonej na podstawie badania radiograficznego oraz z powodu wystąpienia powikłań kostnych

<sup>47</sup> głównie z powodu wzrostu stężenia PSA

<sup>48</sup> głównie z powodu wzrostu stężenia PSA

<sup>49</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

**Badanie PREVAIL (publikacja Beer 2014) [69]**

**Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.**

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym lub cytologicznym;
- ⊗ nieprzerwana ADT z zastosowaniem analogu gonadoliberyny lub orchidektomii obu jąder (tj. kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna);
- ⊗ w przypadku chorych, u których nie przeprowadzono orchidektomii obu jąder, konieczne utrzymanie skutecznej terapii analogiem gonadoliberyny w czasie trwania badania;
- ⊗ poziom testosteronu  $\leq 1,73$  nmol/l;
- ⊗ w przypadku chorych stosujących bisfosfoniary konieczne przyjmowanie stałych dawek przez co najmniej 4 tygodnie;
- ⊗ progresja choroby określona na podstawie co najmniej jednego z poniższych kryteriów, występująca w czasie stosowania ADT:
  - ⊗ progresja oceniana na podstawie wzrostu stężenia PSA powtarzającego się co najmniej 2 razy w co najmniej 1-tygodniowym odstępie – u chorych leczonych ADT konieczna progresja po odstawieniu ( $\geq 4$  tyg. od ostatniej dawki flutamidu lub  $\geq 6$  tyg. od ostatniej dawki bikalutamidu lub nilutamidu); stężenie PSA  $\geq 2$   $\mu\text{g/l}$ ;
  - ⊗ progresja choroby oceniana na podstawie tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST;
  - ⊗ progresja choroby oceniana na podstawie tkanki kostnej zgodnie z kryteriami PCWG2<sup>50</sup> jako co najmniej dwie nowe zmiany w scyntygrafii kości;
- ⊗ przerzuty do kości udokumentowane scyntyografią kości bądź mierzalną chorobą tkanek miękkich w badaniu TK/MRI (chorych z zajętejmi jedynie węzłami chłonnymi nie kwalifikowano do badania);
- ⊗ rak gruczołu krokowego bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu (tj. wyniki na podstawie kwestionariusza BPI-SF 0-1 (brak objawów) lub 2-3 (objawy o łagodnym nasileniu));
- ⊗ stosowanie w przeszłości ADT z równoczesnym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (dozwolone, niewymagane);
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1 (brak objawów lub chorzy leczeni ambulatoryjnie z ograniczeniem możliwości wykonywania czynności związanych ze wzmożonym wysiłkiem);
- ⊗ oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy;
- ⊗ dozwolone przerzuty do narządów wewnętrznych (m.in. płuca, wątroba);
- ⊗ klasa czynnościowa niewydolności serca według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego I lub II;
- ⊗ dozwolone stosowanie leków związanych z obniżeniem progu drgawkowego,
- ⊗ zdolność do polykania badanego leku oraz spełnienia wymagań badania.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ przyjmowanie chemioterapii cytotoksycznej, ketokonazolu lub octanu abirateronu;
- ⊗ napady padaczkowe w wywiadzie lub stan chorego predysponujący do wystąpienia napadów padaczkowych;
- ⊗ choroby, zakażenia lub choroby współistniejące o ciężkim nasileniu, które w ocenie badacza, mogą stanowić kryterium wykluczenia;
- ⊗ rozpoznane lub podejrzewane przerzuty do mózgu bądź aktywna choroba mózgowo-rdzeniowa;
- ⊗ inny niż wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry, nowotwór złośliwy w czasie 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania;
- ⊗ całkowita liczba neutrofilów  $< 1\ 500/\mu\text{l}$ , liczba płytek krwi  $< 100\ 000/\mu\text{l}$  bądź stężenie hemoglobiny  $< 5,6$  mmol/l;
- ⊗ stężenie kreatyniny  $> 177$   $\mu\text{mol/l}$  lub stężenie albuminy  $< 30$  g/l;
- ⊗ bilirubina całkowita bądź aminotransferaza alaninowa lub asparaginowa  $> 2,5 \times \text{GGN}^{51}$ ;
- ⊗ utrata przytomności w wywiadzie lub przejściowy napad niedokrwienny mózgu w czasie 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe;

<sup>50</sup> ang. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego

<sup>51</sup> górna granica normy



**Badanie PREVAIL (publikacja Beer 2014) [69]**

- ⊗ zaburzenia żołądka i jelit wpływające na absorpcję;
- ⊗ poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 miesięcy poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ stosowanie opioidów ze względu na ból nowotworowy w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ radioterapia jako leczenie guza pierwotnego w czasie 3 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ radioterapia lub leczenie radionuklidami jako metoda leczenia przerzutów;
- ⊗ stosowanie flutamidu w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ stosowanie bikalutamidu lub nilutamidu w czasie 6 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ leczenie inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy (tj. finasterydem, dutasterydem), estrogenami, cyproteronem w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ stosowanie systemowego leczenia biologicznego jako metody leczenia raka gruczołu krokowego (inne niż dozwolone leki celowane na kości lub analogi gonadoliberyny) lub innych leków przeciwnowotworowych w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ progresja raka gruczołu krokowego w czasie leczenia ketokonazolem;
- ⊗ wcześniejsze stosowanie lub udział w badaniu klinicznym dotyczącym leków blokujących syntezę androgenów lub celowanych na receptor androgenowy;
- ⊗ udział we wcześniejszym badaniu oceniającym enzalutamid;
- ⊗ stosowanie badanego leku w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ stosowanie w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację produktów ziołowych, które mogą wykazywać aktywność przeciwnowotworową w leczeniu raka gruczołu krokowego i/lub obniżających stężenie PSA, a także kortykosteroidów działających układowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień;
- ⊗ stan chorego lub inne czynniki, które w opinii badacza, mogą utrudniać choremu uczestnictwo w badaniu, narażać chorego na nadmierne ryzyko bądź utrudniać prawidłową interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa leku badanego.

**Dane demograficzne<sup>52</sup>**

| Parametr         |  | Grupa badana (ENZ 160 mg) | Grupa kontrolna (BSC) |
|------------------|--|---------------------------|-----------------------|
| Liczba chorych   |  | 872                       | 845                   |
| Mężczyźni, n (%) |  | 872 (100,0)               | 845 (100,0)           |
| Wiek [lata]      | Mediana (zakres)                                   | 72,0<br>(43,0; 93,0)      | 71,0<br>(42,0; 93,0)  |
|                  | <65 r.ż., n (%)                                    | 179 (20,5)                | 179 (21,2)            |
|                  | od 65 do 74 r.ż., n (%)                            | 376 (43,1)                | 374 (44,3)            |
|                  | ≥75 do 84 r.ż., n (%)                              | 274 (31,4)                | 240 (28,4)            |
|                  | ≥85 r.ż., n (%)                                    | 43 (4,9)                  | 52 (6,2)              |
| Rasa, n (%)      | Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski               | 1 (0,1)                   | 0 (0,0)               |
|                  | Azjatycka  | 85 (9,7)                  | 82 (9,7)              |
|                  | Czarna lub Afroamerykańska                         | 21 (2,4)                  | 13 (1,5)              |
|                  | Rdzeni mieszkańcy Hawajów lub innych Wysp Pacyfiku | 1 (0,1)                   | 1 (0,1)               |
|                  | Biała  | 669 (76,7)                | 655 (77,5)            |
|                  | Inna, różnorodna, nieznaną                         | 95 (10,9)                 | 94 (11,1)             |

<sup>52</sup> nie uwzględniono danych demograficznych zamieszczonych w abstraktach konferencyjnych, ponieważ zostały podane łącznie dla grup ENZ i BSC

| Badanie <i>PREVAIL</i> (publikacja <i>Beer 2014</i> ) [69]   |  |                   |                   |
|--|--|-------------------|-------------------|
| Narodowość, n (%)  | Inna niż latynoska   | 784 (89,9)        | 743 (87,9)        |
|  | Latynoska  | 16 (1,8)          | 22 (2,6)          |
|  | Brak danych lub nieznaną   | 72 (8,3)          | 80 (9,5)          |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)  | 0  | 584 (67,0)        | 585 (69,2)        |
|  | 1  | 288 (33,0)        | 260 (30,8)        |
|  | ≥2   | 0 (0,0)           | 0 (0,0)           |
| Średnie nasilenie bólu w skali BPI-SF (kwestionariusz pytanie 3)^, n (%)                                       | 0-1  | 569 (66,2)        | 567 (67,5)        |
|  | 2-3  | 275 (32,0)        | 262 (31,2)        |
|  | >3   | 15 (1,7)          | 11 (1,3)          |
| Suma punktów w skali Gleasona^^, n (%)   | ≤7   | 414 (49,4)        | 385 (47,6)        |
|  | ≥8   | 424 (50,6)        | 423 (52,4)        |
| Czas od rozpoznania lub pierwszej terapii raka gruczołu krokowego do randomizacji^^^, mediana (zakres) [mies.] |  | 62,7 (0,2; 326,6) | 64,6 (0,1; 275,4) |
| Rodzaj progresji choroby w chwili kwalifikacji do badania, n (%)   | Progresja na podstawie oceny stężenia PSA  | 375 (43,0)        | 369 (43,7)        |
|  | Progresja na podstawie oceny stężenia PSA oraz na podstawie badania radiograficznego | 349 (40,0)        | 344 (40,7)        |
|  | Progresja na podstawie badania radiograficznego                                      | 126 (14,4)        | 107 (12,7)        |
|  | Brak progresji choroby zdefiniowanej według protokołu badania                        | 22 (2,5)          | 25 (3,0)          |
| Umiejscowienie zmian w chwili kwalifikacji do badania*, n (%)  | Wyłącznie tkanka kostna  | 348 (39,9)        | 335 (39,6)        |
|  | Wyłącznie tkanka miękka  | 124 (14,2)        | 149 (17,6)        |
|  | Tkanka kostna oraz tkanka miękka   | 393 (45,1)        | 355 (42,0)        |
|  | Brak progresji   | 7 (0,8)           | 6 (0,7)           |
| Umiejscowienie przerzutów w chwili kwalifikacji do badania, n (%)  | Kości  | 741 (85,0)        | 690 (81,7)        |
|  | Węzły chłonne  | 437 (50,1)        | 434 (51,4)        |
|  | Wątroba  | 40 (4,6)          | 34 (4,0)          |
|  | Płuca  | 64 (7,3)          | 75 (8,9)          |
|  | Inne tkanki miękkie*   | 113 (13,0)        | 105 (12,4)        |
| Liczba przerzutów do kości w chwili kwalifikacji do badania, n (%)   | 0  | 131 (15,0)        | 155 (18,3)        |
|  | 1-9  | 456 (52,3)        | 418 (49,5)        |
|  | 10-20  | 140 (16,1)        | 122 (14,4)        |
|  | >20  | 145 (16,6)        | 150 (17,8)        |
| Stosowanie terapii ADT w wywiadzie, n (%)  |  | 760 (87,2)        | 730 (86,4)        |
| Liczba wcześniejszych terapii ADT, n (%)   | 0  | 112 (12,8)        | 115 (13,6)        |
|  | 1  | 573 (65,7)        | 561 (66,4)        |
|  | 2  | 165 (18,9)        | 151 (17,9)        |

| Badanie PREVAIL (publikacja Beer 2014) [69]   |    |                         |                         |
|---|----|-------------------------|-------------------------|
|   | ≥3 | 22 (2,5)                | 18 (2,1)                |
| Masa ciała**, mediana (zakres) [kg]   |    | 83,1<br>(48,9; 162,2)   | 82,8<br>(33,9; 160,2)   |
| BMI***, mediana (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]   |    | 27,5<br>(17,5; 46,8)    | 27,5<br>(15,3; 50,6)    |
| Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]  |    | 130,0<br>(82,0; 168,0)  | 131,0<br>(74,0; 167,0)  |
| Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (zakres) [U/l]  |    | 94,0<br>(34,0; 4485,0)  | 86,0<br>(27,0; 2350,0)  |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej###, mediana (zakres) [U/l]   |    | 185,0<br>(52,0; 1861,0) | 185,0<br>(67,0; 2321,0) |
| Stężenie albuminy, mediana (zakres) [g/l]   |    | 38,0<br>(25,0; 48,0)    | 39,0<br>(28,0; 49,0)    |
| Stężenie PSA^^^, mediana (zakres) [µg/l]  |    | 54,1<br>(0,1; 3182,0)   | 44,2<br>(0,3; 3637,0)   |
| Stężenie kreatyniny, mediana (zakres) [µmol/l]  |    | 85,0<br>(29,0; 207,0)   | 87,0<br>(41,0; 218,0)   |
| Stosowanie kortykosteroidów >7 dni###, n (%)  |    | 35 (4,0)                | 36 (4,3)                |
| Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie, n (%)   |    | 179 (20,5)              | 168 (19,9)              |
| INTERWENCJA   |    |                         |                         |
| <p><b>Interwencja badana:</b> enzalutamid (160 mg) podawany doustnie, raz dziennie w trakcie lub po posiłku.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> BSC podawane raz dziennie w trakcie lub bez posiłku.</p> <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub potwierdzonej progresji na podstawie badania radiograficznego oraz rozpoczęcia leczenia chemioterapeutycznego lub leczenia enzalutamidem (w przypadku grupy BSC). Odradzano przerwanie leczenia jedynie ze względu na zwiększenie stężenia PSA.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 16,6 miesiąca w grupie stosującej ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie otrzymującej BSC.</p>   |    |                         |                         |
| PUNKTY KOŃCOWE  |    |                         |                         |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zgon;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (ogółem oraz w podgrupach);</li> <li>⊗ Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P;</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu (ogółem oraz w podgrupach);</li> <li>⊗ czas przeżycia wolny od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA;</li> <li>⊗ częstość występowania progresji;</li> <li>⊗ czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (ogółem oraz w podgrupach);</li> <li>⊗ czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>⊗ częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie stężenia PSA oraz na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich;</li> <li>⊗ czas do wystąpienia pierwszego SRE;</li> <li>⊗ częstość występowania pierwszego SRE;</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ n/d.</li> </ul> |    |                         |                         |

^ wynik podany dla N=859 chorych (ENZ) oraz N=840 chorych (BSC)

^^ wynik podany dla N=838 chorych (ENZ) oraz N=808 chorych (BSC)

^^^ wynik podany dla N=872 chorych (ENZ) oraz N=844 chorych (BSC)

\* w tym m.in. w obrębie miednicy, nadnercza

\*\* wynik podany dla N=870 chorych (ENZ) oraz N=844 chorych (BSC)

\*\*\* wynik podany dla N=870 chorych (ENZ) oraz N=843 chorych (BSC)

# umiejscowienie określone na podstawie zmiany docelowej, zmiany innej niż zmiana docelowa oraz wyników scyntygrafii tkanki kostnej z poszczególnych opisów przypadków

## wynik podany dla N=871 chorych (ENZ) oraz N=844 chorych (BSC)

### w tym stosowanie steroidów w leczeniu raka gruczołu krokowego, od chwili otrzymania pierwszej dawki leku badanego i kontynuowanie ich przyjmowania przez co najmniej 7 dni

Źródło: opracowanie własne

## 12.8. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności na podstawie publikacji *EMA 2014*

### 12.8.1. Zgon

Tabela

50.

Częstość występowania zgonów na podstawie *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)      | Punkt końcowy  | Okres obserwacji [mediana]*            | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|---------------------------|--|--|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|                           |  |  | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| <i>PREVAIL (EMA 2014)</i> | Zgon spowodowany progresją**   | 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (BSC)*** | 182 (20,9) | 871 | 226 (26,8) | 844 | 0,72 (0,58; 0,90) | -0,06 (-0,10; -0,02)  | TAK |
|                           | Zgon z innych przyczyn**   |  | 35 (4,0)   | 871 | 41 (4,9)   | 844 | 0,82 (0,52; 1,30) | -0,01 (-0,03; 0,01)   | NIE |
|                           | Zgon z nieznanых przyczyn**  |  | 23 (2,6)   | 871 | 31 (3,7)   | 844 | 0,71 (0,41; 1,23) | -0,01 (-0,03; 0,01)   | NIE |
|                           | Zgon bez udokumentowanej progresji (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) | 5,4 mies. (ENZ) i 3,6 mies. (BSC)      | 13 (1,6)   | 832 | 26 (3,2)   | 801 | 0,47 (0,24; 0,93) | -0,02 (-0,03; -0,002) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\*nie przedstawiono wyników dla chorych, którzy nie otrzymali przydzielonej interwencji

\*\*\*dane po wystąpieniu 540 zgonów – planowany czas zakończenia wstępnej analizy; dane przedstawione w publikacji EMA 2014

Źródło: opracowanie własne

## 12.8.2. Czas przeżycia całkowitego

Tabela  
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *PREVAIL*

51.

| Badanie (publikacja)   | Podgrupa  | ENZ/LPN        |      | BSC/LPN        |      | HR (95% CI) | IS                   |     |
|--|---|----------------|------|----------------|------|-------------|----------------------|-----|
|  |   | Mediana [m-ce] | N    | Mediana [m-ce] | N    |             |                      |     |
| OS w zależności od leczenia przeciwnowotworowego stosowanego po progresji – mediana <i>follow-up</i> 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (BSC) (dane po wystąpieniu 540 zgonów) – planowany czas zakończenia wstępnej analizy* |   |                |      |                |      |             |                      |     |
| <i>PREVAIL</i><br>(EMA 2014)   | Co najmniej jeden z leków przeciwnowotworowych (octan abirateronu, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, sipuleucel-T lub rad 223) | Tak            | 27,0 | 352            | 30,7 | 596         | 1,31<br>(1,06; 1,63) | TAK |
|  |   | Nie            | n/o  | 520            | 23,0 | 249         | 0,29<br>(0,22; 0,38) | TAK |
|  | Octan abirateronu   | Tak            | 28,2 | 179            | n/o  | 385         | 1,23<br>(0,90; 1,68) | NIE |
|  |   | Nie            | n/o  | 693            | 26,1 | 460         | 0,47<br>(0,38; 0,58) | TAK |
|  | Docetaksel  | Tak            | 25,2 | 286            | 30,2 | 479         | 1,47<br>(1,17; 1,85) | TAK |
|  |   | Nie            | n/o  | 586            | n/o  | 366         | 0,38<br>(0,29; 0,48) | TAK |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne

## 12.8.3. Jakość życia

### 12.8.3.1. Częstość występowania pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P

W badaniu PREVAIL nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą ENZ a grupą BSC w przypadku pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P.

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**  
Częstość występowania pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)      | Punkt końcowy                              | Okres obserwacji [mediana]         | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)        | IS  |
|---------------------------|--|------------------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|--------------------|-----|
|                           |  |                                    | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                    |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014) | Pogorszenie ogólnego wyniku w skali FACT-P | 16,6 mies. (ENZ) i 5,6 mies. (BSC) | 456 (52,3) | 872 | 409 (48,4) | 845 | 1,17 (0,97; 1,41) | 0,04 (-0,01; 0,09) | NIE |

Źródło: opracowanie własne

## 12.8.4. Progresa choroby

### 12.8.4.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby

**Tabela 53.**  
Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)  | Podgrupa  | ENZ                       |     | BSC                    |     | HR (95% CI)       | IS  |
|---|---|---------------------------|-----|------------------------|-----|-------------------|-----|
|   |   | Mediana [m-ce]            | N   | Mediana [m-ce]         | N   |                   |     |
| rPFS ogółem – mediana <i>follow-up</i> wynosiła 5,4 mies. (ENZ) oraz 3,6 mies. (BSC)* |   |                           |     |                        |     |                   |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)   | Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ocenianej na podstawie badania radiograficznego) lub zgonu | 19,7 (95% CI: 18,1; 22,3) | 832 | 5,4 (95% CI: 4,2; 5,6) | 801 | 0,31 (0,27; 0,35) | TAK |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

### 12.8.4.2. Częstość występowania progresji choroby

**Tabela**  
**Częstość występowania progresji na podstawie badania PREVAIL**

54.

| Badanie (publikacja)              | Punkt końcowy  | Okres obserwacji [mediana]         | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|-----------------------------------|--|------------------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|                                   |  |                                    | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |     |
| <b>Ocena niezależnego ośrodka</b> |  |                                    |            |     |            |     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                | Progresja choroby  | 5,4 mies. (ENZ) i 3,6 mies. (BSC)  | 126 (15,1) | 832 | 357 (44,6) | 801 | 0,22 (0,18; 0,28) | -0,29 (-0,34; -0,25) | TAK |
|                                   | Progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego) |                                    | 105 (12,6) | 832 | 295 (36,8) | 801 | 0,25 (0,19; 0,32) | -0,24 (-0,28; -0,20) | TAK |
|                                   | Progresja do kości jako pierwsze zdarzenie                 |                                    | 36 (4,3)   | 832 | 111 (13,9) | 801 | 0,28 (0,19; 0,42) | -0,10 (-0,12; -0,07) | TAK |
|                                   | Progresja do tkanek miękkich jako pierwsze zdarzenie       |                                    | 66 (7,9)   | 832 | 168 (21,0) | 801 | 0,32 (0,24; 0,44) | -0,13 (-0,16; -0,10) | TAK |
|                                   | Progresja jednocześnie do kości i tkanek miękkich          |                                    | 3 (0,4)    | 832 | 16 (2,0)   | 801 | 0,18 (0,05; 0,61) | -0,02 (-0,03; -0,01) | TAK |
|                                   | Progresja choroby oceniana na podstawie stężenia PSA**     | 19,4 mies. (ENZ) i 5,5 mies. (BSC) | 532 (61,0) | 872 | 548 (64,9) | 845 | 0,85 (0,70; 1,03) | -0,04 (-0,08; 0,01)  | NIE |
| <b>Ocena badacza</b>              |  |                                    |            |     |            |     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                | Progresja choroby  | 5,4 mies. (ENZ) i 3,6 mies. (BSC)  | 126 (15,1) | 832 | 325 (40,6) | 801 | 0,26 (0,21; 0,33) | -0,25 (-0,30; -0,21) | TAK |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

\*\* zdefiniowano za pomocą kryteriów Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2

Źródło: opracowanie własne

## 12.8.5. Leczenie przeciwnowotworowe

### 12.8.5.1. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego

Tabela

55.

Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)         | Punkt końcowy                        |   | Okres obserwacji (mediana)*            | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)          | RD (95% CI)               | IS  |
|------------------------------|--------------------------------------|---|--|------------|-----|------------|-----|----------------------|---------------------------|-----|
|                              |                                      |   |  | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                      |                           |     |
| <i>PREVAIL</i><br>(EMA 2014) | Leczenie chemioterapią cytotoksyczną | Ogółem  | 19,6 mies. (ENZ) i<br>19,4 mies. (BSC) | 308 (35,3) | 872 | 515 (60,9) | 845 | 0,35<br>(0,29; 0,43) | -0,26<br>(-0,30; -0,21)   | TAK |
|                              |                                      | Docetaksel jako pierwsze leczenie cytotoksyczne   |  | 276 (31,7) | 872 | 469 (55,5) | 845 | 0,37<br>(0,30; 0,45) | -0,24<br>(-0,28; -0,19)   | TAK |
|                              |                                      | Kabazytaksel jako pierwsze leczenie cytotoksyczne |  | 15 (1,7)   | 872 | 27 (3,2)   | 845 | 0,53<br>(0,28; 1,00) | -0,01<br>(-0,03; -0,0001) | TAK |
|                              |                                      | Inny lek jako pierwsze leczenie cytotoksyczne     |  | 19 (2,2)   | 872 | 21 (2,5)   | 845 | 0,87<br>(0,47; 1,64) | -0,003<br>(-0,02; 0,01)   | NIE |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC

Źródło: opracowanie własne



## 12.8.6. Odpowiedź na leczenie

Tabela

56.

### Odpowiedź na leczenie na podstawie badania PREVAIL

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy        | Okres obserwacji (mediana)* | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS      |
|----------------------|----------------------|-----------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|---------|
|                      |                      |                             | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |         |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Stabilizacja choroby | ok. 22 mies.                | 128 (32,3) | 396 | 210 (55,1) | 381 | 0,39 (0,29; 0,52) | -0,23 (-0,30; -0,16) | TA<br>K |
|                      | Progresja choroby    |                             | 21 (5,3)   | 396 | 124 (32,5) | 381 | 0,12 (0,07; 0,19) | -0,27 (-0,32; -0,22) | TA<br>K |

\*okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

## 12.8.7. Powikłania kostne

### 12.8.7.1. Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego

Tabela

57.

### Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania PREVAIL

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy  | Okres obserwacji [mediana]*         | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)            | IS      |
|----------------------|--|-------------------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|------------------------|---------|
|                      |  |                                     | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                        |         |
| PREVAIL (EMA 2014)   | Naświetlanie kości   | 20,8 mies. (ENZ) i 19,3 mies. (BSC) | 181 (20,8) | 872 | 208 (24,6) | 845 | 0,80 (0,64; 1,01) | -0,04 (-0,08; 0,001)   | NIE     |
|                      | Zabieg chirurgiczny w obrębie kości  |                                     | 11 (1,3)   | 872 | 11 (1,3)   | 845 | 0,97 (0,42; 2,25) | -0,0004 (-0,01; 0,01)  | NIE     |
|                      | Złamanie patologiczne  |                                     | 39 (4,5)   | 872 | 31 (3,7)   | 845 | 1,23 (0,76; 1,99) | 0,01 (-0,01; 0,03)     | NIE     |
|                      | Ucisk rdzenia kręgowego  |                                     | 39 (4,5)   | 872 | 40 (4,7)   | 845 | 0,94 (0,60; 1,48) | -0,003 (-0,02; 0,02)   | NIE     |
|                      | Rozpoczęcie lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego spowodowanego RGK |                                     | 16 (1,8)   | 872 | 29 (3,4)   | 845 | 0,53 (0,28; 0,98) | -0,02 (-0,03; -0,0008) | TA<br>K |

\* okres leczenia wynosił 16,6 mies. (mediana) w grupie ENZ oraz 4,6 mies. (mediana) w grupie BSC  
Źródło: opracowanie własne

## 12.8.8. Nasilenie bólu

Tabela 58.  
Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania *PREVAIL*

| Badanie (publikacja)      | Punkt końcowy              | Okres obserwacji | ENZ        |     | BSC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS    |
|---------------------------|----------------------------|------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|----------------------|-------|
|                           |                            |                  | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                      |       |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014) | Zwiększenie nasilenia bólu | 6 mies.          | 277 (31,8) | 872 | 314 (37,2) | 845 | 0,79 (0,64; 0,96) | -0,05 (-0,10; -0,01) | TA K* |

\* według danych przedstawionych w publikacji EMA 2014 różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość=0,082)

Źródło: opracowanie własne

## 12.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 59.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

| Badanie                      | Powód wykluczenia     | Komentarz   |
|------------------------------|-----------------------|---|
| <i>Al-Asaad 2014</i> [80]    | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.   |
| <i>Bennett 2014</i> [81]     | Niewłaściwa metodyka  | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię lub ENZ podawany w innej dawce niż wskazanej w kryteriach włączenia.             |
| <i>Gómez-Veiga 2014</i> [82] | Niewłaściwa metodyka  | Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.   |
| <i>IQWiG 2013</i> [83]       | Niewłaściwa populacja | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię.   |
| <i>Loblaw 2013</i> [84]      | Niewłaściwa populacja | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię.   |
| <i>NHSC 2012</i> [85]        | Niewłaściwa populacja | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię.   |
| <i>NIHR HSC 2012</i> [86]    | Niewłaściwa metodyka  | W przeglądzie nie przedstawiono wyników dla ENZ we wskazanej populacji chorych.   |
| <i>Saggar 2013</i> [87]      | Niewłaściwa metodyka  | Metaanaliza wyników badań, w których oceniano częstość występowania łysienia po zastosowaniu różnych rodzajów leczenia w ramach terapii endokrynnej (brak wyników dla ENZ). |
| <i>Seal 2013</i> [88]        | Niewłaściwa populacja | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię.   |
| <i>Szucs 2013</i> [89]       | Niewłaściwa populacja | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię.   |

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 60.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

| Badanie                       | Powód wykluczenia     | Komentarz  |
|-------------------------------|-----------------------|--|
| <i>Aragon-Ching 2014 [90]</i> | Niewłaściwa metodyka  | Artykuł poglądowy dotyczący zastosowania ENZ, u chorych nieotrzymujących uprzednio chemioterapii.  |
| <i>Azad 2014 [91]</i>         | Niewłaściwa metodyka  | Ocena skuteczności zastosowania ENZ w porównaniu z docetakselem u chorych niestosujących uprzednio chemioterapii.  |
| <i>Efstathiou 2014 [92]</i>   | Niewłaściwa populacja | Ocena skuteczności ENZ, u chorych których większość stosowała uprzednio chemioterapię. Brak wyników dla podgrupy chorych niestosujących uprzednio chemioterapii. |
| <i>Hamid 2014 [93]</i>        | Niewłaściwa metodyka  | Ocena ENZ w hamowanie proliferacji komórek guza.   |
| <i>Ivanescue 2014 [94]</i>    | Niewłaściwa metodyka  | Wyniki dla ENZ i PLC przedstawiono łącznie.  |
| <i>Pal 2014 [95]</i>          | Niewłaściwa metodyka  | Artykuł poglądowy dotyczący metod leczenia przerzutowego RGK.  |

Źródło: opracowanie własne

## 12.10. Skale oceny jakości badań

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

61.

| 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?                   |                   |               |
| <b>SUMA PUNKTÓW</b>  |                   |               |

**Tabela**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

62.

| Rodzaj badania:  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>• badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>• jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>  |
| Czynniki obniżające jakość danych:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>• ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>• umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>• nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>• duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>   |
| Czynniki zwiększające jakość danych:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>• bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>• wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>• wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul> |

**Tabela**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

**63.**

| 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 <sup>2</sup>                    |
|  | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją                           |
|  | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>                  |
| 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 <sup>4</sup>   |
|  | IVB            | Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>   |
|  | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów   |
|  | IVD            | Opis przypadku   |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów |

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 13. Spis tabel

|  |            |
|--|------------|
| Tabela 1. Klasyfikacja TNM według UICC (7. edycja z 2010 r.) .....   | 21         |
| Tabela 2. Klasyfikacja grup prognostycznych <sup>a</sup> .....   | 22         |
| Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przerzutowego raka opornego na kastrację .....  | 32         |
| Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania opcji terapeutycznych u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację ..... | 42         |
| <b>Tabela 5. Charakterystyka opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej w ramach BSC .....</b>  | <b>58</b>  |
| Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....   | 78         |
| Tabela 7. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy .....  | 81         |
| <b>Tabela 8. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>                | <b>83</b>  |
| <b>Tabela 9. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>Tabela 10. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>Tabela 11. Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>   | <b>96</b>  |
| <b>Tabela 12. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>  | <b>98</b>  |
| <b>Tabela 13. Częstość występowania progresji na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>  | <b>102</b> |
| <b>Tabela 14. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>   | <b>104</b> |

---

|   |            |
|---|------------|
| <b>Tabela 15. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>              | <b>106</b> |
| <b>Tabela 16. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>   | <b>108</b> |
| <b>Tabela 17. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>             | <b>110</b> |
| <b>Tabela 18. Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>           | <b>111</b> |
| <b>Tabela 19. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania enzalutamidu względem BSC (lub BSC/LPN) .....</b>            | <b>113</b> |
| <b>Tabela 20. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>                     | <b>123</b> |
| <b>Tabela 21. Ciężkie działania niepożądane na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>                                  | <b>124</b> |
| Tabela 22. Działania niepożądane na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....  | 126        |
| <b>Tabela 23. Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>                                 | <b>130</b> |
| Tabela 24. Zdarzenia niepożądane ogółem na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 135        |
| Tabela 25. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                   | 137        |
| Tabela 26. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania <i>PREVAIL</i> ..... | 138        |
| Tabela 27. Zaburzenia krwi i układu chłonnego na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                   | 138        |
| Tabela 28. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                  | 139        |
| Tabela 29. Zaburzenia psychiczne na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....  | 140        |
| Tabela 30. Zaburzenia układu nerwowego na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....  | 141        |
| Tabela 31. Zaburzenia oka na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 142        |

---



---

|  |            |
|--|------------|
| Tabela 32. Zaburzenia naczyniowe na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 143        |
| Tabela 33. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                      | 144        |
| Tabela 34. Zaburzenia żołądka i jelit na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....  | 145        |
| Tabela 35. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                   | 147        |
| Tabela 36. Zaburzenia nerek i dróg moczowych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 150        |
| Tabela 37. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 152        |
| Tabela 38. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 154        |
| Tabela 39. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....   | 155        |
| Tabela 40. Poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                          | 156        |
| Tabela 41. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                  | 159        |
| <b>Tabela 42. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania ENZ względem BSC</b> .....  | <b>168</b> |
| <b>Tabela 43. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych 3. fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu</b> ..... | <b>183</b> |
| Tabela 44. Objasnienia siły rekomendacji oraz jakości dowodów zagranicznych wytycznych .....   | 193        |
| Tabela 45. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej .....           | 213        |

---

---

|  |            |
|--|------------|
| Tabela 46. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ... | 214        |
| Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap.....                        | 216        |
| <b>Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap .....</b>               | <b>216</b> |
| Tabela 49. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....   | 217        |
| <b>Tabela 50. Częstość występowania zgonów na podstawie <i>PREVAIL</i>.....</b>  | <b>223</b> |
| <b>Tabela 51. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>  | <b>224</b> |
| <b>Tabela 52. Częstość występowania pogorszenia ogólnego wyniku w skali FACT-P na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>                               | <b>225</b> |
| <b>Tabela 53. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>   | <b>225</b> |
| <b>Tabela 54. Częstość występowania progresji na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>   | <b>226</b> |
| <b>Tabela 55. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>   | <b>227</b> |
| <b>Tabela 56. Odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....</b>  | <b>228</b> |
| <b>Tabela 57. Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>  | <b>228</b> |
| <b>Tabela 58. Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania <i>PREVAIL</i>.....</b>  | <b>229</b> |
| Tabela 59. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....   | 230        |
| Tabela 60. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....  | 231        |

---

---

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 61. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....                                       | 231 |
| Tabela 62. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....                         | 232 |
| Tabela 63. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> ..... | 233 |

## **14. Spis rysunków**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....</b>  | <b>69</b> |
| <b>Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....</b> | <b>76</b> |

---

## 15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Raport ws. oceny 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. Raport Nr: AOTM-OT-431-26/2011, 2011, 1-56*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Raport ws. oceny 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. Raport Nr: AOTM-OT-431-6/2013, 2013, 1-37*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *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 niestandardowej*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: „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”*
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa 2009*
6. *Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego W Onkologii*, pod red. Meder J., Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego 2011
7. Bujko K., *Podstawy radioterapii, Gastroenterologia Kliniczna 2010, 2(4): 121-126*

8. 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
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego DHC Continus®*  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/DHCCContinus\\_tabl\\_3dawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/DHCCContinus_tabl_3dawki.pdf) (data dostępu: 21.01.2015)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*  
<http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (data dostępu: 22.01.2015)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Quadramet®*  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000150/WC500041751.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf) (data dostępu: 21.01. 2015)
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®*  
[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141128130245/anx\\_130245\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141128130245/anx_130245_pl.pdf) (data dostępu 21.01.2015)
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoledronic acid Fresenius Kabi®*  
[http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/leki-onkologiczne/Zoledronic\\_acid\\_Fresenius\\_Kabi\\_ChPL\\_01.09.2014.pdf](http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/leki-onkologiczne/Zoledronic_acid_Fresenius_Kabi_ChPL_01.09.2014.pdf) (data dostępu: 27.01.2015)
14. *Chlorek strontu <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> POLATOM, 37,5 MBq/ml roztwór do wstrzykiwań. Ulotka dla pacjenta* <http://www.polatom.pl/sites/default/files/Chlorek%20strontu.pdf> (data dostępu: 26.01.2015)
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
16. 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
17. Dane epidemiologiczne Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/> (data dostępu: 13.11.2014)
18. 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://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy\\_2025.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf) (data dostępu: 14.11.2014)
19. Federal Joint Committee, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit*

- 
- assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Abiraterone acetate (new therapeutic indication) from 4 July 2013* [http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-60/Abiraterone%20acetate\\_new%20therapeutic%20indication.pdf](http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-60/Abiraterone%20acetate_new%20therapeutic%20indication.pdf) (data dostępu: 15.11.2014)
20. 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: 28.10.2014)
  21. Ford J., Cummins E., Sharma P., Elders A. i in., *Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours*, Health Technology Assessment 2013, 17 (29): 1-385
  22. Główny Urząd Statystyczny; <http://www.stat.gov.pl/gus> (data dostępu: 20.10.2014)
  23. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
  24. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 09.10.2014)
  25. 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
  26. 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
  27. Kozłowski R, *Cytostatyki oraz inne metody stosowane w terapii hormonoopornego raka stercza*, <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?1661> (data dostępu: 14.04.2014)
  28. Mould R., *Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory, jakość życia i wyleczenie: koncepcje i obliczenia ze szczególnym uwzględnieniem metody tabeli przeżyć (actuarial) w oszacowaniu wskaźników przeżyć*, NOWOTWORY Journal of Oncology, 2009, volume 59 (5):421-435
  29. 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: 28.10.2014)
-

30. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.*
31. *Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej*
32. Ocana A., Tannock I. F., *When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, JNCI January 5, 2011, Vol. 103, Issue 1
33. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *List of signals discussed at PRAC since September 2012*, EMA/PRAC/530804/2013, 30 września 2014
34. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the meeting on 10-13 June 2014*, EMA/PRAC/438418/2014, 10 czerwca 2014
35. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2004, *Zasady Postępowania U Chorych Na Raka Gruczołu Krokowego*, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu: 20.10.2014)
36. Polskie Towarzystwo Urologiczne, *Ogólnopolski program edukacyjny. W trosce o pacjenta chorego na raka gruczołu krokowego. Program realizowany pod patronatem Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Podstawowe informacje o chorobach i raku gruczołu krokowego*, <http://www.ipsen.pl/uploads/pdf/default/15.pdf> (data dostępu: 20.10.2014)
37. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 14.10.2011)
38. RECIST, Perceptive Informatics, *Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html> (data dostępu 19.01.2015)
39. *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*
40. Ryan C., Smith M., de Bono J. i in., *Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy*, N Engl J Med. 2013 January 10; 368(2): 138–148

- 
41. 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
  42. Stang A., Poole C., Bender R., *Common problems related to the use of number needed to treat*, Journal of Clinical Epidemiology 63 (2010) 820-825
  43. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
  44. Wysocka J., Komorowski A. L., Jaszczyński J., *Rak gruczołu krokowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.)*, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/01
  45. Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013

### Wytyczne i rekomendacje

46. Alberta Health Service, *Prostate Cancer, Effective Date: September 2013, Clinical Practice Guideline GU-004 version 5*, 2014 1-32 <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf> (data dostępu 22.01.2015)
  47. American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario, *Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline*, Journal of Clinical Oncology 2014, 32:1-17
  48. American Urological Association, *Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline: 2014*, 1-23 <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf> (data dostępu 20.10.2014)
  49. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, *Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii*, pod red. dr. n. med. Janusza Medera, 2011, 1-176
  50. European Association of Urology, *Guidelines on Prostate Cancer*, 2014, 1-172 [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer\\_LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf) (data dostępu 20.10.2014)
  51. Fitzpatrick J., Bellmunt J., Fizazi K. i in., *Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Highlights from a European Expert Consensus Panel*, European Journal of Cancer 2014, 50:1617-1627
  52. Haute Autorité de Santé, *Commission de la transparence: Taxotere® 20 mg B/1 flacon de Taxotere et 1 flacon de solvant (CIP : 559 517-9), 80 mg, solution à diluer et solvant pour*
-



- 
- perfusion B/1 flacon de Taxotere et 1 flacon de solvant (CIP : 559 518-5), 2005,1-9*  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031922.pdf> (data dostępu 20.10.2014)
53. Haute Autorité de Santé, *Transparency Committee Opinion: Zytiga® 250 mg, tablet*, 2013, 1-17  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga\\_ct12826.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/zytiga_ct12826.pdf) (data dostępu 20.10.2014)
54. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. i in., *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2013, 1-154
55. Horwich A., Parker C., Bangma C. i in., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2013, 24 (supplement 6): 106-114
56. National Comprehensive Cancer Network 2015, *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 1/2015*, 1-98  
[http://cmim.org/pdf2014/articulos\\_201411PROSTATCANCERGUIDE2014.pdf](http://cmim.org/pdf2014/articulos_201411PROSTATCANCERGUIDE2014.pdf) (data dostępu 12.01.2015)
57. National Institute for Health and Care Excellence, National Collaborating Centre for Cancer, *Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline*, 2014, 1-480  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/cg175-prostate-cancer-full-guideline3> (data dostępu 20.10.2014)
58. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer*, 2009
59. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Final recommendation: Abiraterone Acetate (Zytiga)*, 2013, 1-9  
<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf> (data dostępu: 21.10.2014)
60. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Public Summary Document: Docetaxel, injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion 20 mg (anhydrous) in 0.5 mL and 1 single use vial solvent 1.5 mL and injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion 80 mg (anhydrous) in 2 mL and 1 single use vial solvent 6 mL, Taxotere®*, 2007, 1-5  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/Docetaxel%20Taxotere%20PSD%207.1%20sanofi-aventis%20Aug%202007%20FINAL.pdf> (data dostępu: 21.10.2014)
-

- 
61. Polska Unia Onkologii, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotworu układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego*, Tom I, 2013, 335-352
62. Program lekowy leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)
63. 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, 380-384
64. Scher H., Halabi S., Tannock I. i in., *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*. J Clin Oncol 2008 Mar;26(7):1148-59
65. Scottish Medicines Consortium, *Statement of Advice: abiraterone (Zytiga®) 250 mg tablets*, No 873/13, 1  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone\\_\\_Zytiga\\_\\_NON\\_SUBMISSION\\_FINAL\\_April\\_2013\\_AMENDED\\_20.11.13\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/abiraterone__Zytiga__NON_SUBMISSION_FINAL_April_2013_AMENDED_20.11.13_for_website.pdf) (data dostępu: 21.10.2014)
66. Senkus-Konefka E., Antoniewicz A., Borkowski A. i in. *Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego – konferencja okrągłego stołu*, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007, Tom 3(3): 103-119
67. Spanish Society of Medical Oncology, *SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer*, Clinical and Translational Oncology (2014) 16:1060-1066  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239763/pdf/12094\\_2014\\_Article\\_1225.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4239763/pdf/12094_2014_Article_1225.pdf)  
(data dostępu: 22.01.2015)

**Badania włączone do analizy:**

68. Armstrong A., Tombal B., Sternberg C. i in., *Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)*, ASCO Annual Meeting 2014, 1-2
69. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E. i in., *Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy*, The New England Journal of Medicine 2014, 1-10
-

- 
70. Beer T.M., Armstrong A.J., Sternberg C.N. i in., *Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic prostate cancer (mCRPC): Results of phase III PREVAIL study*, Journal of Clinical Oncology 2014, Vol 32 (supp. 4):1-2
71. European Medicines Agency, *Assessment report for Xtandi®. Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008*, 2014, 1-92
72. Evans C., Higano C., Keane T. i in., *Late-breaking abstract: the PREVAIL study: Primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on ADT*, The Journal of Urology 2014, Vol. 191(Supp.4S):223-4
73. Higano C., Alumkal J., Chowdhury C. i in., *Response rates and outcomes with enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and visceral disease in the PREVAIL trial*, ESMO 2014 Congress, 1
74. Saad F., Evans C., Higano C. i in. MP-16.09. *The PREVAIL Study: Primary and Non-Visceral/Visceral Disease Subgroup Results for Enzalutamide-Treated Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, 2014, Urology. Conference: 34th Congress of the Societe Internationale d'Urologie, SIU 2014 Glasgow United Kingdom. Conference Start: 20141012 Conference End: 20141015. Conference Publication: (var.pagings). 84 (4 SUPPL. 1):S98-S99
75. Tombal B., Iversen P., Miller K i in., *Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC): Primary and European regional results of the phase 3 PREVAIL study*, European Urology Supplements. Conference: 29th Annual Congress of the European Association of Urology 2014, 13(1):pp LBA3, 1

#### **Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa:**

76. Astellas Pharma Inc., *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report for enzalutamid (Xtandi)*, PSUR No 1, 2014
77. Astellas Pharma Inc., *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report for enzalutamid (Xtandi)*, PSUR No 2, 2014
78. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®* (data dostępu: styczeń 2015)
79. Food And Drug Administration, *Highlights of prescribing information. Xtandi (enzalutamide) capsules for oral use*, 2014, 1-22
-

---

### Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – I etap:

80. Al-Asaaed S., Winqvist E., *Secondary hormonal manipulation in castration resistant prostate cancer*, The Candian Journal of Urology 2014, 21 (suppl1):37-41
81. Bennett L., Ingason A., *Enzalutamide (Xtandi) for Patients With Metastatic, Resistant Prostate Cancer*, Annals of Pharmacotherapy 2014, Vol. 48(4): 530-537
82. Gómez-Veiga F., Alcaraz-Asensio A., Burgos-Revilla J., Cózar-Olmod J., *Advances in Uro-oncology "OncoForum": The Best of 2013*, Actas Urológicas Españolas 2014, 38(8):491-498
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Enzalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*, IQWiG-Berichte 2013, Nr 198:1-82
84. Loblaw D.A., Walker-Dilks C., Winqvist E., i in., *Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review*, Clinical Oncology 2013, 25: 406-430
85. National Horizon Scanning Centre (NHSC), *MDV-3100 for castration-resistant prostate cancer*, 2012, 1-5
86. National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), *Enzalutamide for chemotherapy naive castration-resistant prostate cancer*, 2012, 1-7
87. Saggar V., Wu S., Dickler M., Lacouture E., *Alopecia With Endocrine Therapies in Patients With Cancer*, The Oncologist 2013, 18:1126-1134
88. Seal B., Asche C., Puto K., Allen P., *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, 16:872-890
89. Szucs T., Puri D., Blank P., *The use of the EVITA algorithm for clinical assessment of novel agents used in prostate cancer, metastatic melanoma, and systemic lupus erythematosus*, European Journal of Clinical Pharmacology 2014, 1-8

### Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – II etap:

90. Aragon-Ching J., *Further analysis of PREVAIL: Enzalutamide use in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Asian Journal of Andrology 2014, 1-3
-

- 
91. Azad A., Eigl B., Murray R., i in., *Efficacy of Enzalutamide Following Abiraterone Acetate in Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients*, European Urology 2014, 1-7
  92. Efsthathiou E., Titus M., Wena S., i in., *Molecular Characterization of Enzalutamide-treated Bone Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer*, European Urology 2014, 1-8
  93. Hamid A., Verhaegh G., Smit F., *Dutasteride and enzalutamide synergistically suppress prostate tumor cell proliferation*, The Journal of Urology 2014, 1-31
  94. Ivanescu C., Phung D., Loriot Y. i in., *Skeletal-related events (SREs) impact significantly the health-related quality of life (HRQoL) of chemo-naive men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC)*, 2014, Value in Health. Conference: ISPOR 17th Annual European Congress Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20141108 Conference End: 20141112. Conference Publication: (var.pagings). 17 (7): A650-A651
  95. Pal S., Sartor O., *The best fit for enzalutamide in metastatic prostate cancer*, Nature Reviews Clinical Oncology 2014, 11, 504–506
-