



IGNORANTIA NOCET

Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych
na przerzutowego raka gruczołu krokowego
opornego na kastrację
po niepowodzeniu terapii docetakselem

Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna
wersja 1.1

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

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

Warszawa, 6 lutego 2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 6 lutego 2017 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4351.1.2017.JM.KP.2 z dnia 27 stycznia 2017 r. Pierwotnie analiza została zakończona 30 czerwca 2016 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	10
Streszczenie	15
1. Cel analizy	23
2. Metodyka	23
3. Problem zdrowotny – rak gruczołu krokowego	25
3.1. Populacja docelowa	25
3.2. Definicja i klasyfikacja	25
3.3. Epidemiologia	29
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	30
3.5. Patomechanizm	30
3.6. Objawy	31
3.7. Rozpoznanie	32
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	33
3.9. Leczenie raka gruczołu krokowego	35
3.9.1. Wytoczne kliniczne	35
3.9.2. Rekomendacje finansowe	47
3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	65
4. Interwencja – enzalutamid	69
4.1. Działanie leku	69
4.2. Zarejestrowane wskazanie	69

4.3.	Dawkowanie i sposób podawania	69
5.	Uzasadnienie wyboru komparatora	71
5.1.	Octan abirateronu	73
5.1.1.	Działanie leku	73
5.1.2.	Zarejestrowane wskazania.....	74
5.1.3.	Dawkowanie i sposób podawania	74
6.	Przegląd systematyczny.....	77
6.1.	Źródła danych	77
6.2.	Selekcja odnalezionych badań.....	78
6.3.	I etap przeglądu – opracowania wtórne.....	78
6.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	78
6.3.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	79
6.3.3.	Badania włączone	80
6.4.	II etap przeglądu – badania pierwotne	83
6.4.1.	Strategia wyszukiwania.....	83
6.4.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	84
6.4.3.	Badania włączone.....	86
6.5.	III etap przeglądu – porównanie pośrednie	89
6.5.1.	Strategia wyszukiwania.....	89
6.5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	90
6.5.3.	Badania włączone.....	91

6.6.	Ocena jakości badań	94
6.7.	Charakterystyka przeglądów systematycznych	95
6.8.	Włączone badania pierwotne	103
6.8.1.	Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	103
6.8.2.	Punkty końcowe.....	109
6.8.3.	Ocena homogeniczności.....	131
6.8.4.	Ocena w skali GRADE	160
6.9.	Analiza statystyczna	162
6.10.	Ocena skuteczności ENZ+BSC względem PLC+BSC	166
6.10.1.	Czas przeżycia całkowitego (OS).....	169
6.10.2.	Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)	178
6.10.3.	Progresja choroby.....	187
6.10.4.	Odpowiedź na leczenie	193
6.10.5.	Nasilenie bólu	198
6.10.6.	Zdarzenia kostne	202
6.11.	Ocena skuteczności ENZ+BSC względem ABI+BSC – porównanie pośrednie.....	206
6.11.1.	Czas przeżycia całkowitego (OS).....	207
6.11.2.	Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)	215
6.11.3.	Progresja choroby.....	221
6.11.4.	Odpowiedź na leczenie	225
6.11.5.	Zdarzenia kostne	228

6.12. Ocena skuteczności ENZ względem ABI na podstawie badania obserwacyjnego.....	231
6.12.1. Czas przeżycia całkowitego	232
6.12.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	233
6.12.3. Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA.....	234
6.12.4. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich.....	235
6.13. Podsumowanie oceny skuteczności.....	237
6.14. Ocena bezpieczeństwa ENZ+BSC względem PLC+BSC.....	242
6.14.1. Zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem	243
6.14.2. Zdarzenia niepożądane ogółem.....	245
6.14.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....	246
6.14.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	247
6.14.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	248
6.14.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	249
6.14.7. Zaburzenia psychiczne	251
6.14.8. Zaburzenia układu nerwowego	253
6.14.9. Zaburzenia serca	255
6.14.10. Zaburzenia naczyniowe.....	256
6.14.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	257
6.14.12. Zaburzenia żołądka i jelit.....	259
6.14.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.....	260

6.14.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	261
6.14.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	261
6.14.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	263
6.14.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	265
6.14.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	266
6.14.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	268
6.14.20. Parametry życiowe	270
6.15. Ocena bezpieczeństwa ENZ+BSC względem ABI+BSC – porównanie pośrednie	272
6.15.1. Zdarzenia niepożądane ogółem	274
6.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane	277
6.15.3. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie	283
6.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	290
6.16.1. Ocena bezpieczeństwa ENZ na podstawie badania jednoramiennego	290
6.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	295
6.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu <i>EMA 2015</i>	297
6.16.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>ChPL Xtandi®</i>	297
6.16.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie FDA	300
6.16.6. ADRReports	301
6.17. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa	303
6.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	305

7. Ograniczenia	310
8. Podsumowanie i wnioski końcowe.....	314
9. Dyskusja	320
10. Załączniki.....	325
10.1. Ilościowa ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC	325
10.1.1. Zdarzenia niepożądane, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem	326
10.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem	327
10.1.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	329
10.1.4. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	330
10.1.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego	331
10.1.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.....	332
10.1.7. Zaburzenia psychiczne	334
10.1.8. Zaburzenia układu nerwowego	336
10.1.9. Zaburzenia serca	339
10.1.10. Zaburzenia naczyńiowe.....	340
10.1.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	341
10.1.12. Zaburzenia żołądka i jelit.....	342
10.1.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	344
10.1.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	344
10.1.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	345
10.1.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych	347

10.1.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	349
10.1.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych	350
10.1.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	352
10.1.20. Parametry życiowe	354
10.1.21. Podsumowanie ilościowej oceny bezpieczeństwa	356
10.2. Porównanie pośrednie ENZ+BSC względem ABI+BSC z uwzględnieniem badania <i>Sun 2016</i>	358
10.2.1. Ocena skuteczności.....	358
10.2.2. Ocena bezpieczeństwa	367
10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	385
10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	387
10.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	388
10.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	407
10.7. Skale oceny jakości badań.....	415
10.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	420
11. Spis tabel.....	423
12. Spis rysunków.....	436
13. Bibliografia	438

Indeks skrótów

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

Skrót	Rozwinięcie
DOC	docetaksel
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – badanie gruczołu krokowego palcem przez odbytnicę
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich oraz skala sprawności ECOG, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia osób z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions</i> – kwestionariusz opracowany przez wielośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia
FACT-G	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów, wynik ogółem
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment – Development and Evaluation</i> , skala oceny siły dowodów naukowych
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon gonadotropiny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HC	ang. <i>Health Canada</i> – kanadyjski wydział rządowy odpowiedzialny za zdrowie publiczne
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRPC	ang. <i>hormone refractory prostate cancer</i> – hormonooporny rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – analiza wyników zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>Interactive Web Response System</i> – interaktywny system internetowy
IVRS	ang. <i>Interactive Voice Recognition System</i> – interaktywny system rozpoznania mowy
KAB	cabazitaksel
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa

Skrót	Rozwinięcie
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LMM	ang. <i>linear mixed model</i> – mieszany model liniowy
µl	mikrolitr
m ²	metr kwadratowy
m-ca	miesiąca
mCRPC	ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
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
mg	miligram
ml	mililitr
mM	milimol/l
mmol	milimol
MMRM	ang. <i>mixed model repeated measures</i> – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów
NCP	ang. <i>National Center for Pharmacoeconomics</i> – irlandzkie państwowe centrum farmako-ekonomiczne ds. oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	nanogram
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjska Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
n/o	nie osiągnięto
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Skrót	Rozwinięcie
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – podanie doustne
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PCODR	ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMM	ang. <i>pattern mixture model</i> – model mieszaniny schematów
PPV	ang. <i>positive predictive value</i> – dodatnia wartość predykcyjna
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRES	ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i> – zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
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
PSADT	ang. <i>PSA doubling time</i> – tempo wzrostu stężenia PSA
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PSAWG	ang. <i>Prostate Specific Antigen Working Group</i> – kryteria grupy roboczej swoistego antygeny gruczołu krokowego
QTcF	wydłużony odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RGK	rak gruczołu krokowego
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy

Skrót	Rozwinięcie
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SRE	ang. <i>skeletal-related events</i> – zdarzenia kostne
szt.	sztuka
tabl.	tabletki
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły
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
tyg.	tygodnie
UICC	fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> – górna granica normy
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – skala wizualno-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

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

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC) po niepowodzeniu terapii docetakselem na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych, rekomendacji dotyczących finansowania terapii oraz analizy systemu refundacji terapii stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Następnie, dokonano wyboru komparatora 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 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPARATORA I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu (ENZ) oceniono względem octanu abirateronu (ABI) finansowanego w Polsce ze środków publicznych, w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*.

Łącznie do analizy włączono 33 przeglądy systematyczne spełniające kryteria populacji i interwencji. Włączone do analizy przeglądy to: *Nussbaum 2016, Roviello 2016, Zhang 2016, Chi 2015, Crawford 2015, de Maeseneer 2015, Greasley 2015, Iacovelli 2015, Leb Dai 2015,*

Maines 2015, Perletti 2015, Ramadan 2015, Schalken 2015, Basch 2014, Bennett 2014, Deshmukh 2014, Francini 2014, Hoffman-Censits 2014, Mukherji 2014, Perletti 2014, Sridhar 2014, Szucs 2014, Tan 2014, Iacovelli 2013, LBI-HTA 2013, Loblaw 2013, Ouzaid 2013, Sanford 2013, Samson 2013, Seal 2013, Agarwal 2012, Beltran 2011 oraz Vishnu 2010.

Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o wyszukaniu badań pierwotnych. Powodem tego był fakt, że odnaleziono tylko 2 przeglądy systematyczne, w których wykonano porównanie pośrednie ENZ vs ABI, stanowiące cel niniejszej analizy (przeglądy *Zhang 2016* i *Tan 2014*), które zostały wykonane odpowiednio ponad 1 rok i ponad 2 lata temu, a od tego czasu mogły pojawić się nowe dane dla opiniowanej technologii. W pozostałych przeglądach włączonych do analizy opisywano wyniki badania *AFFIRM* lub opisowo porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ENZ względem ABI i innych opcji terapeutycznych. Ponadto, enzalutamid jest innowacyjną technologią medyczną, spodziewano się więc odnalezienia nowych, aktualniejszych danych zawartych np. w posterach konferencyjnych.

Dla enzalutamidu odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane (porównanie ENZ+ BSC¹ względem PLC²+BSC) – badanie *AFFIRM*. Dane zaczerpnięto z: 6 publikacji pełnotekstowych (*Cella 2015, Merseburger 2015a, Fizazi 2014, Saad 2014a, Sternberg 2014a* i *Scher 2012*), 8 posterów konferencyjnych (*de Bono 2013a, de Bono 2013b, Lorient 2013a, Miller 2013, Scher 2013a, Scher 2013b, Sternberg 2013a* i *ASCO 2012*) oraz 1 dokumentu wydanego przez EMA³ (*EMA 2013*) i jednego dokumentu wydanego przez FDA⁴ (*FDA 2012*).

W celu porównania enzalutamidu względem octanu abirateronu przeszukano bazy informacji medycznej w celu odnalezienia badań randomizowanych dla octanu abirateronu, na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego. Zidentyfikowano badanie *COU-AA-301* oraz badanie *Sun 2016*, które zostało zaprojektowane tak by symulowało badanie *COU-AA-301* i stanowiło badanie pomostowe dla populacji azjatyckiej.

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

² placebo

³ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

⁴ ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

W badaniu *COU-AA-301* porównywano ABI+BSC względem PLC+BSC (wspólna referencja z badaniem *AFFIRM*). Dane zaczerpnięto z: 7 publikacji pełnotekstowych (*Montgomery 2015, Goodman 2014, Mulders 2014, Harland 2013, Fizazi 2012, Logothetis 2012, de Bono 2011*), 1 abstraktu konferencyjnego *Saad 2011* i 2 dokumentów wydanych przez EMA (*EMA 2012* i *ChPL⁵ Zytiga®*).

Homogeniczność badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* oceniono jako średnią. Analizowane populacje chorych są względnie homogeniczne, jednak wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest całkowicie spójna. W badaniu *AFFIRM* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów. Z kolei w badaniu *COU-AA-301* chorzy stosowali PLC i prednizon, a ponadto dopuszczalne było stosowanie innych leków m.in. dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu. **Dla uproszczenia zapisu w analizie przyjęto, że w badaniu *AFFIRM* i *COU-AA-301* grupa badana określana będzie odpowiednio ENZ+BSC i ABI+BSC, a kontrolna będzie określana jako PLC+BSC. W badaniu *AFFIRM* wszyscy chorzy mogli stosować prednizon, zaś w badaniu *COU-AA-301* wszyscy chorzy stosowali prednizon.**

Homogeniczność większości parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką. Odnotowano jednak różny sposób ukrycia kodu randomizacji oraz odmienne parametry służące stratyfikacji. Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami. Jednak w przypadku OS⁶, czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P⁷, odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA⁸, czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kosztnych i częstości występowania zdarzeń kosztnych homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane lub podane na zbliżony okres obserwacji.

W przypadku badania *Sun 2016* stwierdzono niski stopień homogeniczności z badaniami *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*, więc w analizie podstawowej przeprowadzono porównanie pośrednie jedynie na podstawie wyników badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*. Z kolei wyniki

⁵Charakterystyka Produktu Leczniczego

⁶ ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego

⁷ ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia

⁸ ang. *PSA doubling time* – tempo wzrostu stężenia PSA

porównania pośredniego z uwzględnieniem badania *Sun 2016* potraktowano jako analizę wrażliwości względem podstawowego porównania i zamieszczono je w załączniku.

Odnaleziono także 1 badanie obserwacyjne, na podstawie którego możliwe było przeprowadzenie oceny praktycznej skuteczności badanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej (*Caffo 2015b*).

Ponadto, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie jednoramienne – *Joshua 2015*, dokument *ChPL Xtandi®* oraz 4 dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) – PRAC 2014, PRAC 2015a, PRAC 2015b oraz PRAC 2015c. W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono 1 wpis. Do analizy włączono także 1 komunikat ze strony EMA zamieszczony w 2015 roku i 3 publikacje wydane przez FDA: w 2015 roku oraz 2 w 2012 roku.

Skuteczność

Udowodniono, iż ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych w porównaniu z PLC+BSC. Przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC wykazano także w przypadku zmniejszenia częstości występowania zdarzeń kostnych. Wykazano, iż stosowanie ENZ+BSC zamiast PLC+BSC wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia oraz dłuższym czasem do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia (kwestionariusza FACT-P). Przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie, zmniejszania nasilenia bólu i progresji bólu.

Analiza ENZ+BSC vs PLC+BSC umożliwiła porównanie ENZ+BSC z komparatorem – ABI+BSC. Wykazano przewagę skuteczności enzalutamidu nad octanem abirateronu w przypadku większości punktów końcowych. ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia chorych porównywalnie do ABI+BSC, należy mieć jednak na względzie fakt, że efekt przewagi ABI+BSC nad PLC+BSC mógł zostać przeszacowany, ma to następnie wpływ na wyniki porównania pośredniego, a tym samym uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością. Ponadto, w analizie wieloczynnikowej OS, w której wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, dla których odnotowano istotne różnice na początku badania, stwierdzono przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC. Analizę tę należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że w badaniach uwzględniano różne czynniki prognostyczne. W podgrupie chorych, którzy nie przyjmowali nieobligatoryjnych kortykosteroidów także wykazano

przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC dla czasu przeżycia całkowitego (różnica istotna statystycznie). Na podstawie ocenianych dowodów naukowych nie ma podstaw by stwierdzić, że różnice między lekami w OS są klinicznie istotne.

Udowodniono także, iż stosowanie ENZ+BSC wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI+BSC (wynik całkowity, domena dotycząca funkcjonowania i domena dotycząca raka gruczołu krokowego), a w opinii analityków różnice są klinicznie istotne. Ze względu na rozbieżności w długości okresów obserwacji wyniki należy jednak traktować z ostrożnością. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia była dłuższa u chorych stosujących ABI+BSC niż u stosujących ENZ+BSC, odnotowano jednak różnice pomiędzy badaniami także w grupach stosujących PLC+BSC, dlatego też jedynym wskaźnikiem który może zostać wykorzystany do wnioskowania jest parametr względny HR⁹, który w tym przypadku świadczy o znamiennej statystycznie przewadze ENZ+BSC nad ABI+BSC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność ENZ+BSC względem ABI+BSC w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica istotna statystycznie), zarówno w ocenie na podstawie PSA, jak i radiograficznej. Warto jednak nadmienić, że mediana PFS¹⁰ na podstawie oceny PSA w grupach przyjmujących PLC+BSC różni się znacznie między badaniami *AFFIRM* i *COU-AA-301*, co może wynikać z rozbieżności w przyjmowanych terapiach w grupach PLC+BSC, z kolei PFS w grupach badanych jest zbliżony. Natomiast w ocenie PFS na podstawie badania radiograficznego widoczna jest przewaga grupy ENZ+BSC względem ABI+BSC przy zbliżonym PFS w grupach przyjmujących PLC+BSC. Według analityków wykazane różnice między grupami dla tych parametrów można uznać za klinicznie istotne. Przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC odnotowano także w zakresie odpowiedzi na leczenie (choć analizę w podgrupach należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji). Różnic między terapiami nie stwierdzono w przypadku częstości występowania zdarzeń kostnych, jak i czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (odnotowano jednak znaczne różnice między grupami otrzymującymi PLC+BSC, co trzeba mieć na względzie podczas wyciągania wniosków).

W wyniku analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania *Sun 2016* uzyskano wyniki spójne z analizą podstawową przeprowadzoną na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*.

⁹ ang. *hazard ratio* – hazard względny

¹⁰ ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Wyniki obserwacyjnego badania *Caffo 2015b*, w którym kabazytaksel (KAB), ABI i ENZ stosowano sekwencyjnie po niepowodzeniu terapii docetakselem, wskazują na brak przewagi którejkolwiek z ocenianych terapii stosowanych w ramach III linii leczenia, bez względu na stosowane uprzednio leczenie w II linii. Z kolei wyniki pochodzące z IV linii leczenia świadczą o tym, że stosowanie terapii hormonalnej po niepowodzeniu leczenia III linii za pomocą ocenianych w badaniu terapii nie może być rutynową praktyką.

Bezpieczeństwo

Uwzględniając analizę jakościową jak i ilościową można wnioskować, iż profil bezpieczeństwa ENZ+BSC jest korzystny w porównaniu z PLC+BSC. Analiza bezpieczeństwa ENZ+BSC vs PLC+BSC umożliwiła porównanie ENZ+BSC z komparatorem – ABI+BSC.

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń¹¹ niepożądanych, włączone do porównania pośredniego oceniane były w czasie leczenia + 30 dni po jego zakończeniu. W grupie ENZ+BSC czas raportowania wyniósł do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie ABI+BSC do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni). Zdarzenia niepożądane raportowano więc w zbliżonym okresie, należy jednak uwzględnić, iż czas w jakim raportowano zdarzenia niepożądane w grupie ENZ+BSC jest nieznacznie dłuższy, w dłuższym okresie raportowania mogło wystąpić stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych. Należy także podkreślić, że chorzy z badania *AFFIRM* mogli być w gorszym stanie zdrowia, a w związku z tym byli prawdopodobnie bardziej podatni na negatywny wpływ terapii.

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

¹¹ 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)

W wyniku analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania *Sun 2016* nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi terapiami. Wyniki tej analizy należy jednak traktować z ostrożnością.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami jednoramiennego badania *Joshua 2015* enzalutamid jest dobrze tolerowany u chorych na mCRPC stosujących uprzednio docetaksel. Większość zdarzeń niepożądanych jakie odnotowano w badaniu miała 1. lub 2. stopień nasilenia. W badaniu *Joshua 2015* nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem enzalutamidu u chorych na mCRPC, a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym było zmęczenie.

Na podstawie analizy *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi®*, komunikatów PRAC oraz dokumentów odnalezionych na stronie EMA i FDA stwierdzono, że przy stosowaniu enzalutamidu, należy zachować szczególną ostrożność u chorych z napadami padaczkowymi lub z ryzykiem ich wystąpienia.

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu przedstawiony w ADRReports¹² jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych.

Przeanalizowano także dokument PBRER ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report* – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka dla enzalutamidu. Przedstawiony w raporcie PBRER profil oceny stosunku korzyści do ryzyka jest spójny z dotychczas poznany, a wdrożenie dodatkowych środków służących minimalizacji ryzyka nie jest zasadne.

WNIOSKI

W niniejszej analizie wykazano przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu w przypadku większości punktów końcowych. ENZ wydłuża czas przeżycia chorych porównywalnie do ABI (choć wynik należy traktować z ostrożnością), jednak ENZ jest skuteczniejszy niż ABI w

¹² ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

zakresie PFS, jakości życia oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Można także przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest korzystniejszy niż ABI.

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

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [43] celem analizy klinicznej dla leku Xtandi® (enzalutamid) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przeгляд 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 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej,
- ⊗ *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań,*
- ⊗ zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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

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

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

3. Problem zdrowotny – rak gruczołu krokowego

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla Xtandi® stanowią dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby [11].

3.2. Definicja i klasyfikacja

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

Tabela 1.
Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Cecha	Charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	3 postępujące po sobie wzrosty stężenia PSA, z 1 tyg. przerwą, dwa wzrosty stężenia PSA o > 50% ponad nadir, gdzie PSA > 2ng/ml

Cecha	Charakterystyka
Odstawienie antyandrogenów	≥4 tyg dla flutamidu, ≥6 tyg. dla bikalutamid albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich wg RECIST ¹³ ze zwiększeniem średnicy węzłów ≥2 cm

Zródło: opracowanie własne na podstawie [23]

Nowotwory gruczołu krokowego klasyfikowane są według stopnia złośliwości. Zaleca się stosowanie skali Gleasona, ponieważ uwzględnia ona charakterystyczne dla raka gruczołu krokowego zróżnicowanie morfologiczne tkanki nowotworu. Ocenia się dominującą i drugą pod względem częstości występowania strukturę tkanki raka – każdą w pięciopunktowej skali. W skali Gleasona punktem 1-5 przypisany jest obraz histologiczny tkanki nowotworowej badany w powiększeniu. Punkt 1. przypisany jest komórkom nowotworowym, które są wysoko zróżnicowane – swoją budową przypominają prawidłowe komórki gruczołu krokowego. Punkt 5. przypisany jest komórkom niskozróżnicowanym – typowe cechy komórkowe raka gruczołu krokowego z dużym potencjałem rozsiewu na sąsiadujące tkanki. Otrzymane wyniki są sumowane, aby otrzymać ostateczną wartość punktową. Większość nowo rozpoznawanych przypadków raka to nowotwory o stopniu złośliwości histologicznej ocenionym jako 6 lub więcej punktów (w sumie). Jeśli stwierdza się tylko jeden rodzaj tkanki nowotworu, należy podwoić odpowiadającą mu liczbę punktów w skali Gleasona. Ocena poniżej 6 odpowiada niskiej złośliwości, 6-7 umiarkowanej, a powyżej 7 – dużej [2, 45, 49].

Oceniając preparat uzyskany podczas radykalnego wycięcia gruczołu krokowego należy opisać trzeci pod względem częstości rodzaj tkanki raka, jednak ocena ta nie jest uwzględniana w sumie punktów w skali Gleasona. Dodatkowo, jeśli w preparacie obecny jest dominujący guz, należy osobno ocenić takie ognisko nowotworu używając skali Gleasona, ponieważ zwykle stanowi ono ognisko raka o najwyższym stopniu złośliwości histologicznej i stopniu zaawansowania klinicznego [2, 49].

¹³ ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych

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

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę skali oceny raka gruczołu krokowego (RGK) zgodnie z klasyfikacją TNM według UICC (fr. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów), edycja 7. z 2010 roku [2].

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

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

Cecha	Definicja
M1	Obecny(-e) przerzut(-y) odległy(-e)
M1a	Przerzut(-y) w 1 lub w wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzuty do kości
M1c	Przerzuty o innym umiejscowieniu

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2]

W poniższej tabeli zaprezentowano natomiast klasyfikację grup prognostycznych, która została oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona [2, 49].

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

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

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2, 49]

Oporny na kastrację, ale nadal hormonowrażliwy RGK (CRPC, ang. *castration resistant prostate cancer*) został dokładnie zdefiniowany wraz z nowymi lekami celowanymi na receptor

androgenowy (enzalutamid) albo na zahamowanie syntezy androgenów, poprzez zablokowanie CYP 17 (octan abirateronu, ABI) [23].

Uprzedni termin, hormonooporny rak gruczołu krokowego, odnosił się do choroby bardzo niejednorodnej. Obejmował różne grupy chorych, ze znacząco różnymi medianami czasu przeżycia. Dokładna definicja nawrotu lub wznowy RGK pozostaje kwestią dyskusyjną [23].

Do opisywania raków gruczołu krokowego, które nawracają po pierwotnej ablacji hormonalnej, stosowano wiele różnych terminów, w tym: HRPC (ang. *hormone refractory prostate cancer* – hormonooporny rak gruczołu krokowego), androgenoniezależne raki, hormononiezależne raki [50].

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

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie hormonalne (kastracja chemiczna) wynosi 18–24 miesiące i po tym okresie dochodzi do wystąpienia stanu oporności na kastrację [50].

3.3. Epidemiologia

Na podstawie danych Centrum Onkologii (CO) w Polsce liczba zachorowań na RGK w 2013 r. wyniosła 12 162, a liczba zgonów 4 281 [16]. Współczynniki zachorowalności i umieralności zostały obliczone na podstawie danych statystycznych GUS z 2015 roku [21] (liczba dorosłych mężczyzn – 15 055 782). Współczynnik zachorowalności wynosi 80,8 przypadków na 100 000 osób, natomiast współczynnik umieralności 28,4/100 000¹⁴. W Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych RGK jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Rozpoznawany jest u mężczyzn głównie powyżej 50 r.ż. [42].

Prognoza Zakładu Epidemiologii CO w Warszawie przewiduje 17 809 nowych zachorowań na RGK w 2020 roku oraz 22 344 w 2025 roku, co pokazuje tendencję wzrostową [17].

¹⁴ współczynnik zachorowalności $(100\ 000 \cdot 12\ 162) / 15\ 055\ 782 = 80,8$;
współczynnik umieralności $(100\ 000 \cdot 4\ 281) / 15\ 055\ 782 = 28,4$

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

Na podstawie danych zawartych w rekomendacji AOTMiT dotyczącej finansowania produktu leczniczego Xtandi® [54] oszacowano średnią liczbę chorych na CRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem, kwalifikujących się do stosowania ENZ w roku 2016 na 665 osób.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia raka gruczołu krokowego opornego na kastrację nie jest znana [2].

Czynniki ryzyka RGK nie zostały jeszcze dobrze poznane. Wśród najbardziej istotnych czynników ryzyka RGK wymienia się [2]:

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

Uważa się, że spożywanie produktów sojowych, pokarmów zawierających selen, witaminę D, C, E oraz likopen (zawarty w pomidorach) zmniejsza ryzyko zachorowania na raka gruczołu krokowego. Natomiast niektóre związki metali ciężkich oraz choroby zapalne mogą zwiększać zagrożenie rozwojem tego nowotworu [40].

Wśród możliwych czynników etiologicznych RGK wymieniane są również: dieta, wzorce zachowań seksualnych, spożycie alkoholu, ekspozycja na promienie UV oraz narażenie na czynniki zawodowe [23].

3.5. Patomechanizm

Większość nowotworów gruczołu krokowego (95%) stanowią gruczolakeraki, rzadko występują raki neuroendokrynne, drobnokomórkowe oraz raki przejściowokomórkowe. Około 70% nowotworów powstaje w obwodowej strefie gruczołu krokowego i może być wielogniskowa [30].

Charakterystyczną cechą jest szerzenie się komórek nowotworowych wzdłuż przestrzeni okołonerczowych. W wyniku dalszego rozwoju miejscowego może dojść do zajęcia pęcherzyków nasiennych szyi oraz trójkąta pęcherza moczowego i ujść moczowodowych, co przyczynia się do powstania wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych (w pierwszej kolejności węzły chłonne zasłonowe oraz węzły poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych) oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach, rzadziej w płucach, mózgu lub wątrobie). Przerzuty RGK powstają w wyniku rozprzestrzenienia komórek nowotworowych drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich [2].

Rak gruczołu krokowego jest chorobą niejednorodną. Obecna wiedza o mechanizmach zaangażowanych w niezależność androgenów nadal jest niekompletna. Wiadomo, że ablacja androgenowa powoduje selekcję komórek niezależnych od androgenów, które rosną i w końcu stanowią większość masy komórkowej nowotworu. Zmiany w prawidłowym przekazywaniu sygnału androgenowego wydają się być najważniejszym elementem patogenezy androgenoniezależnego RGK. Niezależność od androgenów przebiega dwoma nakładającymi się mechanizmami, które mogą być zależne lub niezależne od receptora androgenowego (AR) [23].

3.6. Objawy

Objawy raka gruczołu krokowego są niecharakterystyczne. Na wczesnym etapie rozwoju choroby są one podobne do objawów innych chorób gruczołu krokowego [40].

Z upływem czasu u mężczyzn pojawiają się dolegliwości związane z chorobami gruczołu krokowego, które pogarszają jakość ich życia. Należą do nich [40]:

- ⊗ częste oddawanie moczu, w nocy zaburzające sen a w ciągu dnia utrudniające pracę;
- ⊗ trudności w rozpoczęciu oddawania moczu;
- ⊗ osłabienie strumienia moczu, co jednocześnie wydłuża czas jego oddawania;
- ⊗ uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza;

-
- ⊗ oddawanie moczu „na raty”;
 - ⊗ parcia naglące;
 - ⊗ dolegliwości bólowe oraz pieczenie w trakcie oddawania moczu, które występują okresowo lub stale;
 - ⊗ zatrzymania moczu, które skutkują koniecznością założenia cewnika do pęcherza.

W miarę rozszerzania się raka na otaczające struktury oraz w momencie pojawienia się przerzutów odległych mogą wystąpić: bóle okolicy krocza, bóle kręgosłupa, krwimocz, krew w nasieniu, zaburzenia wzrodu lub bóle w trakcie oddawania stolca. Ponadto, zmniejsza się masa ciała, pojawia się zmęczenie, niedokrwistość, skąpomocz a następnie bezmocz i ogólne wyniszczenie organizmu [40].

3.7. Rozpoznanie

Podstawowymi narzędziami w diagnostyce RGK są [38]:

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

Rozpoznanie ostateczne stwierdza się na podstawie obecności 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*) [38].

Badanie histopatologiczne rdzeni tkankowych pozwala na określenie stopnia histologicznej złośliwości guza. Na podstawie wielomiejscowych biopsji systematycznych wykonanych pod kontrolą TRUS można wykryć więcej raków niż na podstawie biopsji wykonanych pod kontrolą palca lub biopsji obszarów hypoechogennych gruczołu krokowego widocznych w TRUS [38].

PSA jest proteazą serynową produkowaną prawie wyłącznie przez nabłonek gruczołowy gruczołu krokowego. PSA nie jest biologicznym znacznikiem (markerem) swoistym dla RGK, jest natomiast swoisty dla tkanki gruczołowej gruczołu krokowego. Do zwiększenia stężenia PSA w surowicy może dojść u chorych na łagodny rozrost gruczołu krokowego, zapalenie gruczołu krokowego lub u mężczyzn, u których istnieją inne zmiany w gruczole krokowym, niemające charakteru nowotworu złośliwego. Rola PSA w rozpoznawaniu i określaniu stopnia zaawansowania RGK zwiększa się. Stężenie PSA, jako zmienna niezależna, jest czynnikiem prognostycznym raka lepszym niż zmiany „podejrzane”, wykryte na podstawie DRE lub TRUS [38].

Obecnie dostępnych jest wiele różnych zestawów diagnostycznych, służących do określenia stężenia PSA w surowicy. Dotychczas jednak nie określono międzynarodowego standardu do powszechnego stosowania. Dodatkowe oznaczenie stężenia kwaśnej fosfatazy gruczołu krokowego (PAP, ang. *prostatic acid phosphatase*) w surowicy nie wnosi użytecznych informacji. Istnieje potrzeba określenia wartości progowej stężenia PSA, wskazującej największe ryzyko istnienia RGK. Zależnie od wyniku DRE, dodatnia wartość predykcyjna (PPV, ang. *positive predictive value*) stężeń PSA, określonych na podstawie testów z przeciwciałami monoklonalnymi, zawartych w granicach 4–10 ng/ml, wynosi 25–35%, stężeń zaś powyżej 10 ng/ml – 50–80% [38].

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Informacji o czynnikach rokowniczych dostarcza raport z badania histopatologicznego.

Określane są w nim następujące cechy [23]:

- ⊗ typ histologiczny;
- ⊗ stopień złośliwości w skali Gleasona;
- ⊗ stopień zaawansowania i stan marginesów chirurgicznych (niezależny czynnik ryzyka wznowy biologicznej);
- ⊗ lokalizacja i naciekanie pozatorebkowe, obecność nacieku szyi pęcherza, określenie strony nacieku pozatorebkowego lub nacieku pęcherzyków nasiennych, lokalizacji i zasięgu dodatnich marginesów chirurgicznych;

- ⊕ dodatkowe informacje dotyczące wieloogniskowości, rozmiaru dominującego guza i lokalizacji strefowej (strefa przejściowa, obwodowa, przedni róg) dominującego guza.

Stopień złośliwości histologicznej oceniony w zmodyfikowanej skali Gleasona (szczegółowy opis skali przedstawiono w rozdziale 3.2.) jest najsilniejszym pojedynczym czynnikiem rokowniczym. Decyduje on o przebiegu klinicznym i odpowiedzi na leczenie [23].

Klasyfikacja TNM jest zalecana do oceny histopatologicznej miejscowego stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Ocenia on zasięg anatomiczny raka, który może mieć znaczenie rokownicze [23].

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 [23].

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 [23].

Stan marginesów chirurgicznych jest niezależnym czynnikiem ryzyka wznowy biologicznej. Zazwyczaj można jednoznacznie określić ich stan. Dodatni margines chirurgiczny stwierdza się jeśli komórki nowotworowe są obecne w oznaczonej tuszem linii cięcia, natomiast w przypadku ich braku lub ich obecności w bliskim sąsiedztwie w stosunku do pokrytej tuszem powierzchni marginesu, definiuje się go jako margines ujemny. Stan marginesów chirurgicznych jest niezależny od patologicznego stopnia zaawansowania miejscowego, a dodatni margines nie jest dowodem naciekania pozatorebkowego. Nie ma wystarczających dowodów na to, że istnieje związek pomiędzy rozległością dodatnich marginesów a ryzykiem nawrotu. Powinny być jednak przedstawione dane, które dotyczą wieloogniskowości i rozmiaru dodatnich marginesów, takie jak długość w milimetrach lub liczba blozków z zajęciem marginesów procesem nowotworowym [23].

3.9. Leczenie raka gruczołu krokowego

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

3.9.1. Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych standardów postępowania w przypadku leczenia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby przeszukano bazy informacji medycznej i strony internetowe.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące standardów leczenia w analizowanym problemie zdrowotnym, zdecydowano o ograniczeniu wytycznych do najnowszych dokumentów wiodących organizacji.

Przedstawiono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu wyżej wskazanej populacji chorych.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹⁵	Rok wydania	Cel
EAU	2016 [85]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
NCCN	2016 [80]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
AHS	2015 [81]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego
AUA	2015 [82]	Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
CUA/CUOG	2015 [83]	Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego
ESMO	2015 [86]	Diagnozowanie, leczenie i obserwacja chorych na raka gruczołu krokowego
ASCO/CCO	2014 [87]	Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami

Wytyczne polskie

Organizacja ¹⁶	Rok wydania	Cel
PTOK	2013 [89]	Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego

W odnalezionych wytycznych u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby zalecane jest zastosowanie enzalutamidu lub octanu abirateronu (EAU 2016, NCCN 2016, AHS 2015, AUA 2015, CUA/CUOG 2015, ESMO 2015, PTOK 2013).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają także zastosowanie u chorych z populacji docelowej KAB (kabazytakselu), jednak wg najnowszych wytycznych (NCCN 2016) lek ten może

¹⁵ **NCCN** - ang. *National Comprehensive Cancer Network* – Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów; **AHS** - ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; **AUA** - ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne; **CUA/CUOG** - ang. *Canadian Urological Association/Canadian Urologic Oncology Group* – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne/kanadyjskie grupa urologiczna prowadząca badania nad nowotworami; **EAU** - ang. *European Association of Urology* – Europejskie Towarzystwo Urologiczne; **ESMO** - ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; **ASCO/CCO** - ang. *American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej/organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario

¹⁶ PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

powodować relatywnie krótkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego przy jednoczesnej wysokiej częstości występowania działań niepożądanych.

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w odnalezionych wytycznych, u chorych na CRPC, stosujących uprzednio docetaksel, u których występują objawowe przerzuty do kości można zastosować izotop Rad-223.

Sipuleucel-T u chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio docetaksel, może być zastosowany jedynie w przypadku choroby bezobjawowej lub objawów o niewielkim stopniu nasilenia (NCCN 2016). Dodatkowymi kryteriami kwalifikacji do leczenia tą terapią są także brak przerzutów do wątroby, oczekiwana długość życia chorych ponad 6 miesięcy i stan sprawności w skali ECOG równy 0 lub 1.

Wytyczne NCCN 2016, AHS 2015, AUA 2015 oraz CUA/CUOG 2015 wskazują na możliwość zastosowania w populacji docelowej ponownie terapii DOC. Autorzy wytycznych NCCN 2016 podkreślają jednak, że skuteczność tego leczenia może być odnotowana jedynie u części chorych.

Mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem jest zalecany jako rodzaj terapii paliatywnej u chorych na raka gruczołu krokowego, stosujących uprzednio docetaksel, u których podanie chemioterapii taksanami nie jest zasadne. Terapia ta nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia chorego (NCCN 2016, AHS 2015).

Wytyczne NCCN 2016 oraz AUA 2015 wskazują na możliwość podania u chorych z populacji docelowej wtórnej terapii hormonalnej. Zgodnie z zaleceniami AUA 2015 ketokonazol w skojarzeniu z lekiem steroidowym można zastosować u chorych w dobrym stanie sprawności o ile zastosowanie ABI, ENZ lub KAB nie jest możliwe. Można go też zastosować, jako alternatywę dla opieki paliatywnej u części chorych, u których zastosowano uprzednio DOC, a ich stan sprawności jest słaby.

Wytyczne NCCN 2016 i AHS 2015 zalecają także udział w badaniu klinicznym. Ponadto, odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie u chorych z populacji docelowej BSC¹⁷

¹⁷ ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna

(NCCN 2016, AUA 2015 i ASCO/CCO 2014). Szczegółowy opis zaleceń znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.

Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
NCCN 2016	Enzalutamid	U chorych na CRPC z przerzutami (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznymi), stosujących uprzednio docetaksel, można zastosować enzalutamid (kategoria 1).	Produkt leczniczy Xtandii® jest wskazany m.in. w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby [11].	Obecnie lek nie jest finansowany ze środków publicznych.
AHS 2015		Enzalutamid można zastosować u chorych, u których wystąpiła progresja choroby po uprzednim zastosowaniu DOC.		
AUA 2015		Enzalutamid może być zastosowany u chorych na CRPC z przerzutami, w dobrym stanie sprawności, u których stosowano uprzednio docetaksel. Enzalutamid powinien być zastosowany zwłaszcza w przypadku chorych, u których przed podaniem DOC zastosowano ABI w skojarzeniu z prednizonem. (Standard, A) Enzalutamid może być zastosowany jako alternatywa dla opieki paliatywnej u części chorych, u których zastosowano uprzednio DOC, a ich stan sprawności jest słaby (Opinia eksperta).		
CUA/CUOG 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, u których występuje progresja choroby po zastosowaniu DOC można zastosować enzalutamid w dawce 160 mg/dobę (1, A). ENZ stanowi opcję terapeutyczną wpływającą na wydłużenie przeżycia chorych.		
EAU 2016		U chorych na CRPC z przerzutami, u których wystąpił nawrót choroby po zastosowaniu DOC, enzalutamid stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (1a, A).		
ESMO 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio DOC zalecane jest zastosowanie enzalutamidu (I, A).		
PTOK 2013		U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, można zastosować enzalutamid. Lek ten w porównaniu z placebo u chorych wcześniej leczonych docetakselem wydłużył czas przeżycia całkowitego oraz		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
		wpłynął na poprawę jakości życia i opóźnienie powstawania powikłań kostnych. Stosowanie enzalutamidu nie wymaga substytucji kortykosteroidowej.		
NCCN 2016	Octan abirateronu	U chorych na CRPC z przerzutami (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych), stosujących uprzednio docetaksel, można zastosować octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (kategoria 1).	Produkt leczniczy Zytiga® jest wskazany m.in. w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel [13].	Octan abirateronu jest finansowany w ramach Programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Wydawany jest bezpłatnie.
AHS 2015		Octan abirateronu można zastosować u chorych, u których wystąpiła progresja choroby po uprzednim zastosowaniu DOC.		
AUA 2015		Octan abirateronu może być zastosowany u chorych na CRPC z przerzutami, w dobrym stanie sprawności, u których stosowano uprzednio docetaksel (Standard, A). Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem może być zastosowany jako alternatywa dla opieki paliatywnej u części chorych, u których zastosowano uprzednio DOC, a ich stan sprawności jest słaby (Opinia eksperta).		
CUA/CUOG 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu DOC można podać octan abirateronu w dawce 1 000 mg/dobę + prednizon w dawce 5 mg / 2 razy na dobę (1, A). ABI stanowi opcję terapeutyczną wpływającą na wydłużenie przeżycia chorych.		
EAU 2016		U chorych na CRPC z przerzutami, u których wystąpił nawrót choroby po zastosowaniu DOC, ABI stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (1a, A).		
ESMO 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio DOC zalecane jest zastosowanie octanu abirateronu (I, A).		
PTOK 2013		U chorych na opornego na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej docetakselem, można zastosować octan abirateronu, który wydłuża w porównaniu z placebo czas przeżycia chorych, zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie powikłań kostnych. Lek stosuje się doustnie w dawce 1 000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
NCCN 2016	Rad-223	U chorych na CRPC z przerzutami zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi stosujących uprzednio docetaksel, można zastosować izotop Rad-223, w celu leczenia objawowych przerzutów do kości (kategoria 1). Terapia może być rozważona u chorych, u których podanie chemioterapii taksanami nie jest zasadne.	Produkt leczniczy Xofigo® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych [12].	Obecnie lek nie jest finansowany ze środków publicznych.
AHS 2015		Izotop Rad-223 można zastosować u chorych, u których występują objawowe przerzuty do kości bez jednoczesnej obecności przerzutów do narządów wewnętrznych. Rad jest podawany w dawce 50 kBq (1,35 µCi)/kg m.c. co 4 tygodnie (ogólnie 6 wstrzyknięć).		
AUA 2015		Rad-223 można zastosować u chorych na CRPC, u których stosowano uprzednio DOC, z objawowymi przerzutami do kości i bez obecności przerzutów do narządów wewnętrznych, o ile stan sprawności chorych jest dobry (Standard,B). Terapia radionuklidowa może być zastosowana jako alternatywa dla opieki paliatywnej u części chorych, u których zastosowano uprzednio DOC, a ich stan sprawności jest słaby (Opinia eksperta).		
CUA/CUOG 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, u których występuje progresja choroby po zastosowaniu DOC można zastosować Rad-223 (6 cykli co 4 tygodnie), o ile występuje ból spowodowany przerzutami do kości i nie ma przerzutów do narządów wewnętrznych (1, A). Rad-223 stanowi opcję terapeutyczną wpływającą na wydłużenie przeżycia chorych.		
EAU 2016		U chorych na CRPC z objawowymi przerzutami do kości, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu DOC, Ra-223 stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (1a, A).		
NCCN 2016	Kabazytaksel	U chorych na CRPC z przerzutami (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych), stosujących uprzednio docetaksel, można zastosować kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem (kategoria 1). Kabazytaksel wydłuża czas przeżycia całkowitego chorych relatywnie krótko, a częstość występowania działań niepożądanych jest stosunkowo wysoka. Lek nie	Produkt leczniczy Jevtana® w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia chorych na hormonoopornego raka	Obecnie lek nie jest finansowany ze środków publicznych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
		powinien być stosowany u chorych z upośledzeniem czynności wątroby oraz należy przerwać jego stosowanie w przypadku braku tolerancji i progresji choroby.	gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [7].	
AHS 2015		Kabazytaksel w dawce 25 mg/m ² i.v. podawany co 3 tygodnie w skojarzeniu z prednizonem p.o. w dawce 10 mg / dobę można zastosować u chorych, u których wystąpiła progresja po uprzednim zastosowaniu DOC.		
AUA 2015		Kabazytaksel może być zastosowany u chorych na CRPC z przerzutami, w dobrym stanie sprawności, u których stosowano uprzednio docetaksel. Kabazytaksel powinien być zastosowany zwłaszcza w przypadku chorych, u których przed podaniem DOC zastosowano ABI w skojarzeniu z prednizonem. (Standard, B)		
CUA/CUOG 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, u których występuje progresja choroby po zastosowaniu DOC można zastosować kabazytaksel w dawce 25 mg/m ² + prednizon w dawce 5 mg / dobę (1, A). KAB stanowi opcję terapeutyczną wpływającą na wydłużenie przeżycia chorych.		
EAU 2016		U chorych na CRPC z przerzutami, u których występuje nawrót choroby po zastosowaniu DOC, KAB stanowi jedną z opcji leczenia z wyboru (1a, A).		
ESMO 2015		U chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio DOC zalecane jest zastosowanie kabazytakselu (I, A).		
ASCO/CCO 2014		U chorych na CRPC z przerzutami, wykazujących progresję po zastosowaniu DOC należy zastosować kabazytaksel. Terapia ta wykazuje wpływ na czas przeżycia chorych i umiarkowanie korzystny wpływ na jakość życia (silne dowody, umiarkowana rekomendacja).		
PTOK 2013		U chorych na CRPC z przerzutami, u których odnotowano progresję choroby po zastosowaniu DOC można zastosować kabazytaksel w dawce 25 mg/m ² i.v. co 3 tygodnie, w skojarzeniu z prednizonem, (terapia wydłuża czas przeżycia ogólnego w porównaniu z terapią mitoksantronem i prednizonem). Lek nie jest jednak skuteczny u chorych, którzy wcześniej otrzymali mniej niż 225 mg/m ² docetakselu (tzn. mniej niż 3 cykle). U chorych leczonych kabazytakselem występują objawy niepożądane, a około 5% chorych umiera z powodu powikłań. Nie są dostępne dane dotyczące jakości życia chorych leczonych kabazytakselem.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
NCCN 2016	Sipuleucel-T	U chorych na CRPC z przerzutami zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi, stosujących uprzednio docetaxel, można zastosować sipuleucel-T, o ile choroba jest bezobjawowa lub objawy mają niewielkie nasilenie, brak jest przerzutów do wątroby, oczekiwana długość życia chorych wynosi ponad 6 miesięcy i stan sprawności w skali ECOG jest równy 0 lub 1 (2A).	Produkt leczniczy Provenge® jest wskazany w leczeniu bezobjawowego lub skąpoobjawowego opornego na kastrację przerzutowego (poza układ trzewny) raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn, u których nie ma wskazań klinicznych do chemioterapii [10].	Obecnie lek nie jest finansowany ze środków publicznych.
NCCN 2016	Docetaxel	U chorych na CRPC z przerzutami (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych), stosujących uprzednio docetaxel, można rozważyć ponowne zastosowanie docetakselu (2A). Terapia ta może być skuteczna jedynie u części chorych.	Produkt leczniczy Docetaxel Kabi® jest wskazany w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu chorych na hormononiezależnego raka gruczołu krokowego z przerzutami [6].	Docetaxel jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii (Załącznik C.19) w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego. Wydawany jest bezpłatnie.
AHS 2015		U chorych na raka gruczołu krokowego, stosujących uprzednio docetaxel, można rozważyć ponowne zastosowanie docetakselu jako terapii paliatywnej.		
AUA 2015		Można zaproponować ponowne leczenie docetakselem u chorych na mCRPC w dobrym stanie sprawności, którzy podczas leczenia DOC odnieśli korzyści terapeutyczne (Opcja, C).		
CUA/CUOG 2015		Ponowne zastosowanie DOC wraz z prednizonem u chorych, u których wcześniej odnotowano korzyści z zastosowania DOC może być uzasadnione. Nie ma jednak danych o wpływie tej terapii na przeżycie chorych (Opinia eksperta).		
NCCN 2016	Mitoksantron	U chorych na CRPC z przerzutami (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych), stosujących uprzednio docetaxel, można zastosować alternatywną chemioterapię np. mitoksantron stosowany w skojarzeniu z prednizonem (2A). Terapia ta stanowi opcję leczenia paliatywnego i może być zastosowana u chorych, u których podanie chemioterapii taksanami nie jest zasadne. Brak jest jednak wysokiej wiarygodności dowodów wskazujących na wpływ tego leczenia na wydłużenie	Produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka niezziarnicznego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki nielimfocytowej u dorosłych, w	Obecnie lek nie jest finansowany ze środków publicznych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
AHS 2015		<p>przeżycia chorych, dlatego jego zastosowanie powinno poprzedzać dogłębne przeanalizowanie opcji alternatywnych oraz potencjalnych zagrożeń.</p> <p>U chorych na raka gruczołu krokowego, stosujących uprzednio docetaksel (II lub kolejne linie), można rozważyć podanie mitoksantronu w skojarzeniu z prednizonem jako terapii paliatywnej (dawkowanie: 12 mg/m² co 3 tygodnie + 5 mg p.o./2 razy na dobę).</p>	monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, wtórnej postępującej lub nawracająco-ustępującej postaci stwardnienia rozsianego [9].	
NCCN 2016	Wtórna terapia hormonalna	U chorych na CRPC z przerzutami (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych), stosujących uprzednio docetaksel, można rozważyć zastosowanie antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny, ketokonazolu ±hydrokortyzonu, kortykosteroidu, dietyloestradiolu lub innego estrogenu (2A).	Produkt leczniczy Androcur® (cyproteron octanu) jest wskazany m.in. w leczeniu antyandrogenowym w przypadkach nieoperacyjnego raka gruczołu krokowego [4].	Cyproteron octanu jest finansowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wydawany jest z odpłatnością 30%. Flutamid jest finansowany w nowotworach złośliwych. Wydawany jest bezpłatnie. Ketokonazol nie jest finansowany ze środków publicznych.
AUA 2015		<p>Ketokonazol w skojarzeniu ze steroidem może być zastosowany u chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio DOC, jeśli stan sprawności chorego jest dobry a podanie ABI, ENZ lub KAB nie jest możliwe (Opcja, C).</p> <p>Ketokonazol w skojarzeniu ze steroidem może być zastosowany jako alternatywa dla opieki paliatywnej u części chorych, u których zastosowano uprzednio DOC, a ich stan sprawności jest słaby (Opinia eksperta).</p>	<p>Produkt leczniczy Apo-Flutam® (flutamid) jest wskazany w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z agonistami LHRH (np. z octanem leuproliny) [5].</p> <p>Ketokonazole Hasco® (ketokonazol) jest wskazany m.in. w leczeniu zakażenia skóry, włosów i paznokci wywołanego przez dermatofity oraz przewlekłym zakażeniu drożdżakowym skóry i błon śluzowych, pochwy, jamy ustnej i gardła [8].</p>	
NCCN 2016	Badanie kliniczne	U chorych na mCRPC (zlokalizowanymi poza narządami wewnętrznymi oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych), stosujących uprzednio docetaksel, można rozważyć udział w badaniu klinicznym (2A).	n/d	n/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanej populacji [34]
AHS 2015		U chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć udział w badaniu klinicznym.		
NCCN 2016	BSC	U wszystkich chorych należy zastosować BSC (2A).	n/d	n/d
AUA 2015		Terapia paliatywna powinna być zastosowana u chorych na CRPC, stosujących uprzednio DOC, u których występuje zły stan sprawności (Opinia eksperta).		
ASCO/CCO 2014		Opieka paliatywna powinna być oferowana dla wszystkich chorych, a szczególnie chorych wykazujących objawy pogorszenia jakości życia, niezależnie od stosowanej terapii (umiarkowane dowody, silna rekomendacja).		

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne EAU 2016:

Poziomy rekomendacji:

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

Siła dowodu:

1a – na podstawie metaanalizy badań randomizowanych;

Wytyczne NCCN 2016:

Poziomy rekomendacji:

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

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

Wytyczne AUA 2015:

Standard leczenia - zalecenia odnośnie podjęcia (korzyści przewyższają ryzyko stosowania) lub nie podjęcia (ryzyko przeważa nad korzyściami stosowania) terapii, dowody wysokiej (A) lub umiarkowanej jakości (B)

Opcja terapeutyczna - stosowanie zależne od decyzji lekarza i chorego, bazujące na równowadze między korzyściami a ryzykiem, dowody wysokiej (A), umiarkowanej (B) lub słabej jakości (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)

Wytyczne CUOG-CUA 2015:

Poziomy rekomendacji [84]:

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

Siła dowodu:

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

Opinia eksperta – ustanawiana gdy brak jest dowodów o sile 1, w celu umożliwienia leczenia chorych

Wytyczne ESMO 2015:

Siła dowodu:

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

Poziomy rekomendacji:

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

Wytyczne ASCO/CCO 2014:

Siła dowodu [88]:

Silne dowody – pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwy stosunek korzyści do zagrożeń; bardzo mało prawdopodobne jest, że dalsze badania zmienią znacząco ten stosunek

Umiarkowane dowody - umiarkowana pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwy stosunek korzyści do zagrożeń; mało prawdopodobne jest, że dalsze badania zmienią znacząco ten stosunek

Poziomy rekomendacji:

Silna – istnieje wysoki poziom pewności, iż rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę, rekomendacja oparta jest na silnych dowodach (korzyści przewyższają zagrożenia), wyniki są spójne, brak lub niewielkie wątpliwości związane z jakością badań, zgodność opinii ekspertów

Umiarkowana – istnieje umiarkowany poziom pewności, iż rekomendacja odzwierciedla najlepszą praktykę; rekomendacja oparta jest na dobrych dowodach, wyniki są spójne z małymi wyjątkami, brak lub niewielkie wątpliwości związane z jakością badań, zgodność opinii ekspertów

3.9.2. Rekomendacje finansowe

3.9.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje, dla ocenianej interwencji i innych technologii zarejestrowanych do stosowania w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, stosujących uprzednio docetaksel. Łącznie odnaleziono 20 rekomendacji.

Lek	Organizacja ¹⁸	Rok wydania
Enzalutamid	NCP	2014 [68]
	NICE	2014 [72]
	PBAC	2014 [77]
	AWMSG	2013 [62]
	HAS	2013 [64]
	HC	2013 [66]
	PCODR	2013 [74]
Octan abirateronu	SMC	2013 [79]
	AWMSG	2012 [60]
	HAS	2012 [65]
	NCP	2012 [67]
	NICE	2012 [70]
Kabazytaksel	PBAC	2012 [75]
	NICE	2016 [71]
	SMC	2016 [78]
	HAS	2012 [63]

¹⁸**NCP** – ang. *National Center for Pharmacoeconomics* – irlandzkie państwowe centrum farmakoekonomiczne ds. oceny technologii medycznych; **NICE** - ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii; **PBAC** - ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; **AWMSG** - ang. *The All Wales Medicines Strategy Group* – Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych; **HAS** - fr. *Haute Autorité de Santé* – Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych; **HC** - ang. *Health Canada* – kanadyjski wydział rządowy odpowiedzialny za zdrowie publiczne; **PCODR** - ang. *Pan-Canadian Oncology Drug Review* – instytucja powołana przez kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia odpowiedzialne za ocenę dowodów klinicznych oraz efektywności ekonomicznej nowych leków; **SMC** - ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków;

	NCP	2012a [69]
	AWMSG	2011 [61]
	PBAC	2011 [76]
Rad-223	NICE	2016 [73]

Odnaleziono 8 dokumentów rekomendacji dotyczących finansowania enzalutamidu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u chorych stosujących uprzednio docetaksel. Rekomendacje wydane przez NICE 2014, PBAC 2014, HAS 2013, HC 2013, PCODR 2013 i SMC 2013 są pozytywne. Wskazują one, iż enzalutamid wykazuje dodatni bilans korzyści względem ryzyka, wydłuża czas przeżycia całkowitego i opóźnia progresję choroby, natomiast efektywność kosztowa enzalutamidu i octanu abirateronu jest porównywalna. Jedynie NCP w 2014 roku oraz AWMSG w 2013 wydały rekomendacje negatywne dla ENZ z powodu odpowiednio braku efektywności kosztowej ENZ w analizowanym wskazaniu dla ceny wskazanej przez podmiot odpowiedzialny oraz z powodu niespełnienia kryteriów włączenia na listę leków refundowanych.

Negatywną rekomendację dla octanu abirateronu wydała w 2012 roku jedynie irlandzka organizacja NCP. Stwierdzono brak efektywności kosztowej w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem. Pozytywne rekomendacje dla octanu abirateronu wydały natomiast w 2012 roku AWMSG, HAS, NICE oraz PBAC.

Organizacje SMC, HAS, NCP, AWMSG oraz PBAC nie rekomendują stosowania kabazytakselu u chorych na CRPC i podkreślają, że koszty ponoszone na leczenie chorych kabazytakselem przewyższają korzyści wynikające z podjęcia nim terapii. Jeżeli jednak chorzy podjęli terapię kabazytakselem, powinni mieć możliwość jej kontynuacji. Pozytywną rekomendację wydała jedynie organizacja NICE w 2016 roku, uzasadniając, iż KAB jest terapią efektywną klinicznie, wydłuża czas przeżycia oraz jest istotna w leczeniu chorych.

Jedyną organizacją która wydała rekomendację dla Radu-223 w opisywanym wskazaniu jest NICE. Wydana w bieżącym roku rekomendacja jest pozytywna – Rad-223 może być uznany za terapię efektywną kosztowo w porównaniu do ABI.

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

Tabela 5.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych dotyczących terapii stosowanych u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Enzalutamid	NCP 2014	Negatywna	Chorzy na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby.	ENZ nie jest rekomendowany w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby. Stwierdzono brak efektywności kosztowej ENZ w analizowanym wskazaniu dla ceny wskazanej przez podmiot odpowiedzialny.
	NICE 2014	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby.	NICE rekomenduje ENZ jako opcję leczenia chorych na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest obniżenie ceny przez producenta do wartości zgodnej z zasadami dostępu chorego do leczenia (ang. <i>patient access scheme</i>).
	PBAC 2014	Pozytywna	Chorzy na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności ECOG równym 2 lub niższym.	PBAC rekomenduje stosowanie ENZ u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności ECOG równym 2 lub niższym.
	AWMSG 2013	Negatywna	Dorośli mężczyźni chorzy na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby.	AWMSG nie rekomenduje stosowania ENZ u chorych na przerzutowego CRPC, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby. Produkt nie spełnia kryteriów włączenia na listę leków refundowanych.
	HAS 2013	Pozytywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby.	ENZ jest rekomendowany w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja choroby. Xtandi® stanowi alternatywę dla octanu abirateronu w leczeniu chorych na CRPC, u których nastąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu docetakselem.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Xtandi® i Zytiga® wykazują umiarkowane korzyści w leczeniu mCRPC. Zalecana dawka enzalutamidu to 4 x 40 mg p.o. na dobę. Dopuszczony do obrotu lek zawiera 120 kapsułek w pudełku. Poziom refundacji: 100%.</p>
	HC 2013	Pozytywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel.	<p>ENZ jest rekomendowany w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel.</p> <p>ENZ jest skuteczny w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja. W badaniach klinicznych stwierdzono występowanie napadów drgawkowych (0,9% chorych), nie stwierdzono takich napadów w grupie przyjmującej BSC, wszystkie napady drgawkowe ustąpiły.</p>
	PCODR 2013	Pozytywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel.	<p>ENZ jest rekomendowany w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel.</p> <p>Rekomendowane jest finansowanie enzalutamidu u chorych ze stanem sprawności ECOG ≤ 2, u których nie stwierdzono czynników ryzyka wystąpienia napadów drgawkowych. W badaniach klinicznych stwierdzono większą skuteczność enzalutamidu względem BSC, a koszt leczenia Xtandi® jest minimalnie korzystniejszy w porównaniu do BSC.</p> <p>Enzalutamid jest alternatywą dla leczenia octanem abirateronu u chorych wcześniej leczonych docetakselem. Nie należy podawać enzalutamidu w politerapii z octanem abirateronu. Pomimo braku badań bezpośrednio porównujących enzalutamid z octanem abirateronu, można stwierdzić, że koszty efektywności enzalutamidu i octanu abirateronu są porównywalne.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2013	Pozytywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja.	ENZ jest rekomendowany w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których w trakcie lub po leczeniu docetakselem nastąpiła progresja. W randomizowanym badaniu klinicznym fazy III z podwójnym zaślepieniem wykazano wydłużenie czasu przeżycia po leczeniu enzalutamidem względem BSC.
Octan abirateronu	AWMSG 2012	Pozytywna	Chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których choroba postępuje w trakcie lub po schemacie chemioterapii opartym na docetakselu.	Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem rekomendowany jest w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po schemacie chemioterapii opartym na docetakselu. Rekomendacja ta ma zastosowanie tylko w sytuacji, w której lek ten zostanie dopuszczony do użytku w ramach <i>Wales Patient Scheme</i> . AWMSG uważa, że octan abirateronu jest odpowiedni do przepisywania go tylko przez lekarza specjalistę w ramach NHS Wales zgodnie z powyższym wskazaniem.
	HAS 2012	Pozytywna	Dorośli chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których choroba postępuje w trakcie lub po schemacie chemioterapii opartym na docetakselu.	Komisja przejrzystości rekomenduje włączenie ABI (stosowanego wraz z prednizonem lub prednizolonem) na listę leków refundowanych ze środków publicznych we Francji, na listę leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach oraz w innych placówkach medycznych we wskazaniu i dawce zgodnymi z rejestracją leku. Rekomendowany poziom odpłatności 100%.
	NCP 2012	Negatywna	Chorzy na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem.	Octan abirateronu nie jest rekomendowany w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem. NCP stwierdził brak efektywności kosztowej octanu abirateronu w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem. Wykazano, że wskaźniki ICER (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , inkrementalny współczynnik

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>efektywności kosztów) przekraczały górną granicę normy (wynosiły odpowiednio 45 000€/QALY i 20 000€/QALY) dla porównania ABI względem BSC.</p>
	NICE 2012	Pozytywna warunkowa	<p>Chorzy na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których choroba postępuje po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu.</p>	<p>Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację jeśli choroba postępuje po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu.</p> <p>Warunkiem wydania rekomendacji pozytywnej jest dostarczenie octanu abirateronu przez producenta po cenie zgodnej z zasadami dostępu chorego do leczenia (ang. <i>patient access scheme</i>). Chorzy aktualnie leczeni octanem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, których choroba nie spełnia wymaganych kryteriów powinni kontynuować leczenie do czasu uzgodnienia z lekarzem terminu zakończenia terapii.</p>
	PBAC 2012	Pozytywna	<p>Chorzy na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności ECOG równym 2 lub niższym.</p>	<p>Octan abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie po terapii docetakselem z powodu oporności lub nietolerancji, ze stopniem sprawności ECOG równym 2 lub niższym.</p> <p>PBAC rekomenduje, aby octan abirateronu został wpisany na listę leków, które mogą być przepisywane przez praktykujące pielęgniarki w ramach programu <i>Shared Care Model</i>. PBAC rekomenduje wpisanie octanu abirateronu (tabletki, 250 mg) na listę leków do stosowania w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem na podstawie analizy minimalizacji kosztów (z uwzględnieniem kabazytakselu).</p> <p>PBAC zwrócił uwagę na ryzyko stosowania octanu abirateronu przed zastosowaniem docetakselu, ponadto stwierdzono, że chorzy na CRPC mogą być</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				leczeni zarówno kabazytakselem, jak i octanem abirateronu zarówno w sekwencji, jak również w skojarzeniu.
Kabazytaksel	NICE 2016	Pozytywna	Chorzy na przerzutowego CRPC, po uprzedniej chemioterapii opartej na docetakselu.	NICE rekomenduje stosowanie kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu przerzutowego CRPC stosowanego po uprzedniej chemioterapii opartej na docetakselu. KAB jest terapią efektywną klinicznie, wydłuża czas przeżycia oraz jest istotna w leczeniu chorych. Uwzględniając porównanie kabazytakselu z mitoksantronem ICER wynosi 45 159 funtów na QALY (koszt inkrementalny wynosi 10 682 funtów).
	SMC 2016	Negatywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, stosujący uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu.	SMC nie rekomenduje stosowania KAB w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu. Wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego jedynie o 2,4 miesiąca w porównaniu do technologii alternatywnej. Przedstawione przez producenta uzasadnienie kosztów terapii w porównaniu do korzyści zdrowotnych z zastosowania KAB było niewystarczające by uzyskać akceptację SMC.
	HAS 2012	Negatywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel.	KAB nie jest rekomendowany w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel. Wpływ kabazytakselu na śmiertelność i zachorowalność osób w analizowanej populacji jest niski; brak danych o wpływie kabazytakselu na jakość życia chorych, nie można jednak wykluczyć, że wpływ ten jest negatywny z powodu działań niepożądanych. Nie jest spodziewana korzyść ze stosowania kabazytakselu w analizowanym wskazaniu.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	NCP 2012a	Negatywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel.	KAB nie jest rekomendowany w terapii chorych na CRPC z przerzutami, u których uprzednio stosowano docetaksel. Komisja NCP stwierdziła na podstawie aktualnej ceny brak efektywności kosztowej kabazytakselu w leczeniu chorych na przerzutowego CRPC po uprzedniej terapii docetakselem. Wykazano, że wskaźniki ICER przekraczały wyznaczoną górną granicę (wynosiły odpowiednio 45 000€/QALY i 20 000€/QALY).
	AWMSG 2011	Negatywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, stosujący uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu.	AWMSG nie rekomenduje stosowania KAB w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu. Produkt nie spełnia kryteriów włączenia na listę leków refundowanych.
	PBAC 2011	Negatywna	Chorzy na CRPC z przerzutami, stosujący uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu.	PBAC nie rekomenduje stosowania KAB w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem u chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu. Powodem odrzucenia wniosku podmiotu odpowiedzialnego przez PBAC był wysoki i niepewny wskaźnik kosztów użyteczności.
Rad-223	NICE 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy na CRPC z przerzutami do kości (bez przerzutów do narządów wewnętrznych), stosujący uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu.	Rad-223 cechuje się podobną skutecznością do ABI w zakresie opóźniania czasu do wystąpienia progresji choroby oraz w wydłużaniu czasu przeżycia. W porównaniu do ABI Rad-223 może być uznany za terapię efektywną kosztowo.

3.9.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 10 dokumentów: pięć stanowisk Rady Przejrzystości oraz pięć Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych mężczyzn chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Enzalutamid	Rekomendacja Prezesa	2014 [54]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2014 [59]
Octan abirateronu	Stanowisko Rady Przejrzystości	2013 [56]
	Rekomendacja Prezesa	2013 [51]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2013a [57]
	Rekomendacja Prezesa	2013a [52]
	Rekomendacja Prezesa	2012 [53]
Kabazytaksel	Stanowisko Rady Przejrzystości	2012 [58]
	Stanowisko Rady Przejrzystości	2012 [55]
	Rekomendacja Prezesa	2012 [50]

Prezes AOTMiT w 2014 roku, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, zarekomendował objęcie refundacją enzalutamidu, w ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go chorym bezpłatnie, pod warunkiem modyfikacji programu lekowego i obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu. Prezes AOTMiT nie zarekomendował utworzenia dla ENZ nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu wskazano, iż ENZ jest lekiem skutecznym w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego, jednak zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.

¹⁹ w tym również opinie oraz stanowiska

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

W dniu 13 maja 2013 roku Rada Przejrzystości wydała stanowisko, w którym uznała za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga® w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61) we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Ponadto, Rada nie zaakceptowała przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka. Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga® w ramach wyżej wymienionego programu lekowego. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, że leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstotliwości występowania działań niepożądanych, dlatego konieczne jest wprowadzenie algorytmu monitorowania stanu chorego.

W rekomendacji wydanej w 2012 roku, Prezes AOTMiT nie przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i nie zarekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej oraz nie zarekomendował dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej. W uzasadnieniu wskazano, iż oceniana technologia medyczna jest efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

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

W poniższej tabeli zestawiono informacje zawarte w odnalezionych dokumentach.

Tabela 6.

Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dotyczących terapii stosowanych u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Enzalutamid	Rekomendacja nr 246/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 listopada 2014 r.	Pozytywna warunkowa	Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia DOC nastąpiła progresja choroby.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C 61)”, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej zawierającej octan abirateronu i wydawania go chorym bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność kliniczną rozpatrywanej technologii. Wysokiej jakości badanie <i>AFFIRM</i> wykazało, że enzalutamid jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Przy uwzględnieniu kosztu refundacji leku Zytiga® na podstawie danych NFZ, terapia enzalutamidem jest droższa od stosowania octanu abirateronu, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka należy zatem uznać za niewystarczający.</p> <p>W ocenie Prezesa wskazane jest funkcjonowanie jednego programu lekowego, uwzględniającego możliwość stosowania zarówno enzalutamidu, jak i octanu abirateronu. Wobec</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r.</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.</p>	<p>powyższego konieczna jest modyfikacja istniejącego programu lekowego pod tym względem.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby, w ramach odrębnego programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie Rada sugeruje włączenie Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., kod EAN 5909991080938, do obecnie istniejącego programu programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C 61)”, który powinien być ujednoczony, w ramach wspólnej grupy limitowej z octanem abirateronu i wydawanie leku bezpłatnie, ale pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia, przynajmniej do kosztów terapii octanem abirateronu. Zaproponowany instrument podziału ryzyka Rada uważa za niewystarczający.</p> <p>Badanie wysokiej jakości (<i>AFFIRM</i>) wykazało, że enzalutamid jest lekiem skutecznym, w stosunku do placebo, w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Większość międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych rekomenduje stosowanie ENZ w drugiej linii leczenia RGK, obok ABI, ale NCP w 2014 r uznało lek za nieefektywny kosztowo. Rekomendacja NICE jest pozytywna, ale z uwzględnieniem ustalonego RSS. Za refundacją EZN opowiedzieli się wszyscy eksperci, powołani przez AOTMiT. Lek refundowany jest w 8 krajach EU/EFTA (na 31 wskazanych). Nie jest on jednak refundowany w żadnym kraju o PKB zbliżonym do Polski.</p>
<p>Octan abirateronu</p>	<p>Rekomendacja nr 47/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	z dnia 29 kwietnia 2013 r.			<p>postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego progu efektywności kosztowej.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że octan abirateronu stosowany u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Ekspertki kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją chorego w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r.	Pozytywna warunkowa	Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie efektywności kosztowej.</p> <p>Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii octanem abirateronu jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.</p>
	<p>Rekomendacja nr 51/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13 maja 2013 r.</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zytiga® (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61). Jednocześnie wskaźnik efektywności kosztowej wnioskowanej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetakselem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Ekspertki kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją chorego w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych. Korzystnym rozwiązaniem jest finansowanie terapii w ramach programu lekowego dedykowanego zdefiniowanej grupie chorych z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013</p>	<p>Pozytywna warunkowa</p>	<p>Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Zytiga® (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363) w ramach programu lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	z dnia 13 maja 2013 r.			<p>we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do progu efektywności kosztowej w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu dzielenia ryzyka i ocenia go jako całkowicie niespełniający warunku rekomendacji, tj. osiągnięcia progu efektywności kosztowej.</p> <p>Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w II linii octanem abirateronu jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej jest program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie chorych - dorosłym mężczyznom z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetakselu), z określonym algorytmem monitorowania stanu chorego. Ze względu na koszt terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie progu efektywności kosztowej.</p>
	Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r.	Pozytywna	Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, do czasu uruchomienia odpowiedniego programu lekowego.</p> <p>Prezes Agencji rekomendując dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia, nie przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości. Zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapii niestandardowa. Opinie członków Rady Przejrzystości odnośnie odrzucenia możliwości refundowania octanu abirateronu we wnioskowanym wskazaniu były podzielone.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa. Mając na uwadze powyższe oraz korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania octanu abirateronu w niewielkiej, ściśle określonej populacji chorych, a także wytyczne wiodących towarzystw naukowych i stanowisk ekspertów klinicznych, zgodnie w swoich opiniach argumentujących za celowością finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych, Prezes Agencji uważa za zasadne pozostawienie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej na wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.</p> <p>Octan abirateronu, stosowany w połączeniu z prednizonem, wykazuje efektywność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Brak jest jednak wiarygodnych oszacowań efektywności kosztowej w Polsce. Dane brytyjskie (ok. 60 000 GBP/QALY) oraz cena leku w Polsce sugerują, że lek jest kosztowo nieefektywny.</p>
<p>Kabazytaksel</p>	<p>Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii</p>	<p>Negatywna</p>	<p>Chorzy na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornym</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r.			<p>rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel;</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.</p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r.	Negatywna	Chorzy na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami leczeni wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu chorych na hormonoopornego raka gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.</p> <p>Kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Jednakże z powodu wartości wskaźników efektywności/użyteczności kosztowej powyżej przyjętego w Polsce proggu opłacalności, należy uznać terapię kabazytaksemem za kosztowo nieefektywną.</p>

3.9.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Od dnia 1 stycznia 2014 roku funkcjonuje *Program lekowy leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*. W związku z powyższym aktualną praktykę kliniczną stanowi obecnie octan abirateronu finansowany w ramach tego programu. Szczegóły dotyczące programu lekowego znajdują się w poniższej tabeli.

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKU W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia octanem abirateronu</p> <p>Do leczenia octanem abirateronu w ramach programu kwalifikują się chorzy na raka gruczołu krokowego:</p> <p>1.1. Rozpoznanego histologicznie (dopuszczalne kwalifikowanie chorych, u których rozpoznanie ustalono w przeszłości cytologicznie, kiedy histologiczne badanie nie było standardem postępowania diagnostycznego);</p> <p>1.2. W stadium oporności na kastrację, określonym na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego 1,7 nmol/l lub mniej), u chorych z progresją choroby ocenioną wg kryteriów w pkt 1.3);</p> <p>1.3. Z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu, określoną na podstawie:</p> <p>1) trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowych (nadir), przy nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml lub</p> <p>2) wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych;</p> <p>1.4. W stanie sprawności 0-1 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>1.5. W wieku powyżej 18. lat.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikowani są również chorzy dotychczas leczeni z zastosowaniem octanu abirateronu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem, że zostali zakwalifikowani do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej przed 1 stycznia 2014 r. oraz przed rozpoczęciem leczenia nie spełniali kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka octanu abirateronu wynosi 1 000 mg (4 tabletki po 250 mg) i jest stosowana jednorazowo co 24 godziny. Leku nie wolno przyjmować razem z pokarmem (przyjmowanie leku z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron).</p> <p>Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.</p> <p>U chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchiektomii, w trakcie leczenia abirateronem należy utrzymać supresję androgenową, z zastosowaniem agonistów LHRH.</p> <p>Dopuszczalne są modyfikacje dawkowania w sytuacjach i w zakresie wskazanym w charakterystyce produktu leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie raka gruczołu krokowego;</p> <p>1.2. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy oraz innych wskaźników koniecznych do określenia kategorii niewydolności wątroby wg Child Pugh przed rozpoczęciem leczenia;</p> <p>1.3. Scyntygrafia kośćca (jeżeli nie była wykonana wcześniej);</p> <p>1.4. Obrazowanie (rentgenografia lub tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>1.5. Oznaczenie stężenia PSA.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Zawsze w przypadku wskazań klinicznych:</p> <p>2.1. Oznaczenie stężenia PSA co 3 miesiące;</p> <p>2.2. Obrazowanie w zależności od badania wykonanego przy kwalifikacji;</p> <p>2.3. Ocena aktywności aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc;</p> <p>2.4. Inne badania w zależności od sytuacji klinicznej;</p> <p>2.5. Scyntygrafia po 6 miesiącach od włączenia do programu lub w przypadku stwierdzenia progresji klinicznej, na podstawie kryteriów zawartych w kryteriach progresji.</p> <p>3. Monitorowanie programu</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

3. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

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

4. Kryteria wyłączenia z programu:

- 4.1. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na octan abirateronu lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 4.2. Progresja choroby w trakcie stosowania leku, definiowana według następujących kryteriów:
 - 4.2.1. Wystąpienie łącznie przynajmniej 2 z 3 następujących rodzajów progresji:
 - 1) progresja kliniczna:
 - a) progresja bólu określona jako:
 - ⊗ włączenie nowego opioidu na dłużej niż 2 tygodnie (nie dotyczy przypadków, gdy włączenie nowego opioidowego leku przeciwbólowego nastąpiło z powodu działań niepożądanych wywołanych przez lek dotychczas lub
 - ⊗ wystąpienie SRE (ang. *skeletal related events* – zdarzeń kostnych) lub
 - b) utrzymujące się min. 2 tygodnie pogorszenie stanu sprawności chorego do co najmniej stopnia 2 (wg. klasyfikacji ECOG)
 - 2) progresja oceniana na podstawie stężenia PSA określona jako trzy kolejne wzrosty stężenia PSA, oznaczone w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi wzrostami o co najmniej 50% wobec wartości wyjściowych, przy nominalnej wartości stężenia PSA >2ng/ml,

3.1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej chorego, danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;

3.2. Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

3.3. Przekazywanie informacji sprawozdawczorozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

<p>3) progresja oceniana na podstawie badania radiograficznego określona jako pojawienie się co najmniej dwóch nowych ognisk, potwierdzonych w badaniu obrazowym; lub 4.2.2. Progresja zgodnie z kryteriami RECIST; 4.3. Wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego; 4.4. Rezygnacja świadczeniobiorcy.</p>		
--	--	--

Źródło: opracowanie własne a podstawie [34]

4. Interwencja – enzalutamid

Charakterystyka enzalutamidu została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Xtandi®* [11].

Produkt leczniczy Xtandi® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21 czerwca 2013 roku [18]. Podmiotem odpowiedzialnym jest Astellas Pharma Europe B.V. [10].

Produkt leczniczy Xtandi® dostępny jest w postaci kapsułek miękkich. Każda kapsułka zawiera 40 mg enzalutamidu [11].

Dla enzalutamidu nie przydzielono jeszcze grupy farmakoterapeutycznej oraz kodu według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) [11].

4.1. Działanie leku

Enzalutamid jest silnym inhibitorem przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy, blokuje on kilka etapów tego szlaku. Leczenie enzalutamidem zmniejsza wzrost komórek raka gruczołu krokowego, może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. W badaniach nieklinicznych enzalutamid nie wykazywał aktywności agonisty receptorów androgenowych [11].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt leczniczy Xtandi® jest wskazany w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby [11].

4.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg każda) w jednorazowej dawce dobowej [11].

U pacjentów 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 [11].

Jeśli u chorego wystąpią objawy toksyczności stopnia co najmniej 3. lub inne działania niepożądane, należy przerwać stosowanie produktu na tydzień lub do czasu zmniejszenia objawów do stopnia maksymalnie 2. Następnie należy wznowić stosowanie produktu w tej samej lub, jeżeli jest to uzasadnione, zmniejszonej dawce (120 mg lub 80 mg) [11].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xtandi® stosuje się doustnie. Kapsułki należy połknąć w całości popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku [11].

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP2C8

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8, należy zmniejszyć dawkę enzalutamidu do 80 mg raz na dobę. W przypadku przerwania jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8, należy wznowić stosowanie enzalutamidu w dawce stosowanej przed rozpoczęciem leczenia silnymi inhibitorami CYP2C8 [11].

Osoby starsze

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób starszych [11].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób z lekkimi umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B lub C wg skali Child-Pugh). Jednak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego [11].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u mężczyzn z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub w krańcowym stadium choroby nerek [11].

Dzieci i młodzież

Brak istotnego zastosowania enzalutamidu u dzieci i młodzieży we wskazaniu leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem [11].

5. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania terapii.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [43] 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) [46] 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.

Podczas analizy wytycznych klinicznych zidentyfikowano 7 technologii zalecanych do zastosowania u chorych na mCRPC, zalecenia dotyczyły także stosowania BSC oraz udziału chorych w badaniach klinicznych. Rozważane alternatywne opcje terapeutyczne dla enzalutamidu to: **octan abirateronu, Rad-223, kabazytaksel, Sipuleucel-T, docetaksel zastosowany ponownie, mitoksantron, wtórna terapia hormonalna, udział w badaniu klinicznym oraz BSC.**

W wytycznych klinicznych octan abirateronu zalecany jest do zastosowania w populacji zgodnej ze wskazaniem leku enzalutamid, a zalecenia oparte są na wysokiej jakości dowodach naukowych. Dla tej technologii odnaleziono wiele pozytywnych rekomendacji finansowych (polskich i zagranicznych).

Rad-223 zalecany jest do zastosowania w populacji znacznie węższej niż populacja określona we wskazaniu dla enzalutamidu – chorzy z objawowymi przerzutami do kości. Ponadto, odnaleziono tylko 1 rekomendację finansową dla tej technologii medycznej (w populacji węższej niż analizowana).

W wytycznych odnaleziono także zalecenia dotyczące kabazytakselu, jednak jego zastosowanie może wiązać się z relatywnie krótkim wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego przy niekorzystnym profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo większość odnalezionych rekomendacji dla tego leku jest negatywna (zarówno polskie jak i zagraniczne).

Sipuleucel-T zalecany jest do zastosowania jedynie u chorych w dobrym stanie zdrowia. U wybranych chorych można także rozważyć ponowną terapię docetakselem. W zaleceniach wymieniany jest także mitoksantron, jednak brak jest wysokiej jakości dowodów naukowych na jego skuteczność. Można także rozważyć zastosowanie antyandrogeny, odstawienie antyandrogeny, ketokonazolu ± hydrokortyzon, kortykosteroidu, dietyloestradiolu lub innego estrogeny. Wymienione wyżej terapie zalecane są do zastosowania w węższej populacji chorych niż obejmuje wskazanie dla ENZ lub nie ma twardych dowodów świadczących o ich skuteczności i stanowią tylko opcję do rozważenia. Ponadto, nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wymienionych technologii.

Pod rozważenie można także poddać udział chorego w badaniu klinicznym, a opieka paliatywna powinna być oferowana wszystkim chorym niezależnie od tego czy równolegle wdrażane jest inne leczenie.

Spośród analizowanych opcji terapeutycznych wydaje się zasadnym wskazanie jedynie **octanu abirateronu jako technologii alternatywnej dla enzalutamidu**.

Potwierdzeniem powyższego wyboru mogą być standardy postępowania w leczeniu chorych na CRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem wyznaczone przez Polską Unię Onkologii w 2013 roku, które opierają się na stosowaniu jedynie enzalutamidu lub octanu abirateronu. Ponadto, od dnia 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*. Od tego czasu stanowi zatem aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla enzalutamidu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na mCRPC po

niepowodzeniu terapii docetakselem), stanowiącym praktykę kliniczną i finansowanym ze środków publicznych w Polsce jest **octan abirateronu**.

5.1. Octan abirateronu

Charakterystyka octanu abirateronu została wykonana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Zytiga®* [13].

Produkt leczniczy Zytiga® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 5 września 2011 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV [13].

Produkt leczniczy Zytiga® dostępny jest w postaci tabletek 250 mg. Każda tabletkę zawiera 250 mg octanu abirateronu [13].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) octan abirateronu należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne, kod ATC: L02BX03 [13].

5.1.1. Działanie leku

Octan abirateronu (Zytiga®) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17, który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA (ang. *dehydroepiandrosterone* – dehydroepiandrosteron) i androstendionu. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach [13].

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie analogami LHRH lub orchiektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Zytiga® zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z analogami LHRH (lub orchiektomią) [13].

5.1.2. Zarejestrowane wskazania

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

- ⊗ leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel;
- ⊗ leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie [13].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1 000 mg (cztery tabletki po 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z jedzeniem. Przyjmowanie produktu leczniczego z jedzeniem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron [13].

Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę [13].

U chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH [13].

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc. Jednakże u mężczyzn z istotnym ryzykiem zastoinowej niewydolności serca należy badać co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące terapii, a następnie co miesiąc [13].

U chorych z występującą wcześniej hipokaliemią lub z hipokaliemią, która rozwinęła się w trakcie leczenia produktem Zytiga®, należy utrzymywać stężenie potasu co najmniej na poziomie 4,0 mM [13].

U osób, u których wystąpią objawy toksyczności stopnia co najmniej 3. w tym nadciśnienie, hipokaliemia, obrzęk i inne działania niezwiązane z mineralokortykosteroidami, należy wstrzymać leczenie i wdrożyć odpowiednie postępowanie. Nie należy wznowiać leczenia

produktem Zytiga®, aż nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 1. lub wartości wyjściowych [13].

W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego Zytiga®, jak i prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia [13].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą [13].

Hepatotoksyczność

U chorych, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (zwiększy się aktywność aminotransferazy alaninowej lub zwiększy się aktywność aminotransferazy asparaginianowej ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), należy natychmiast wstrzymać leczenie. Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce dobowej 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U mężczyzn, u których wznowiono leczenie należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez trzy miesiące, a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie [13].

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zytiga® i nie rozpoczynać go ponownie [13].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, Klasa A wg Child-Pugh [13].

U chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizm po jednorazowej dawce doustnej 1 000 mg octanu abirateronu. Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych chorym z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

(Klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki. Zastosowanie produktu Zytiga® należy rozważyć u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których korzyści powinny jasno przeważać nad możliwym ryzykiem. Nie należy stosować produktu Zytiga® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [13].

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brakuje danych klinicznych wśród chorych na raka gruczołu krokowego i jednocześnie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych osób [13].

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego w tej populacji, gdyż rak gruczołu krokowego nie występuje u dzieci i młodzieży [13].

6. Przegląd systematyczny

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi 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 dotyczących ocenianej technologii medycznej (enzalutamidu) 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, ADRReports²⁰, FDA oraz URPLW MiPB.

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

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

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

²⁰ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* - europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach informacji medycznej Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 6.3.2, 6.4.2 i 6.5.2.

6.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano czułą strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz interwencji badanej (enzalutamid, Xtandi). Nie zastosowano ograniczeń do komparatora, punktów końcowych ani metodyki badań, co pozwoliło zachować czułość wyszukiwania. W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe). Ponadto, dla zapytania odnoszącego się do nazwy handlowej opiniowanego leku zastosowano dodatkowo deskryptor tn (ang. *trade name* - nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL²¹, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne (randomizowane).

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

²¹ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych w ramach The Cochrane Library

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy dodatkowej przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²² z lub bez metaanalizy) spełniające kryteria populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [43]), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.
Interwencja	Enzalutamid p.o. w postaci kapsułek w dawce 160 mg/dobę.	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Inne niż wymienione.

²² przeglądy spełniające kryteria Cook [15]. 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

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – z wyjątkiem CENTRAL) odnaleziono 2 254 publikacje w formie tytułów i streszczeń. Dodatkowo w wyniku przeszukania bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, odnaleziono 12 publikacji.

Łącznie do analizy włączono 33 przeglądy systematyczne spełniające kryteria populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W wyniku przeszukiwania baz głównych do analizy włączono następujące przeglądy systematyczne: *Nussbaum 2016* [108], *Roviello 2016* [113], *Zhang 2016* [122], *Chi 2015* [94], *Crawford 2015* [95], *de Maeseneer 2015* [96], *Greasley 2015* [99], *Iacovelli 2015* [102], *Lebdai 2015* [104], *Maines 2015* [106], *Perletti 2015* [110], *Ramadan 2015* [112], *Schalken 2015* [116], *Basch 2014* [91], *Bennett 2014* [93], *Deshmukh 2014* [97], *Francini 2014* [98], *Hoffman-Censits 2014* [100], *Mukherji 2014* [107], *Perletti 2014* [111], *Sridhar 2014* [118], *Szucs 2014* [119], *Tan 2014* [120], *Iacovelli 2013* [101], *Loblaw 2013* [105], *Ouzaid 2013* [109], *Sanford 2013* [115], *Seal 2013* [117], *Agarwal 2012* [90], *Beltran 2011* [92] oraz *Vishnu 2010* [121].

Dodatkowo w bazie CRD odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: *LBI-HTA 2013* [103] i *Samson 2013* [114].

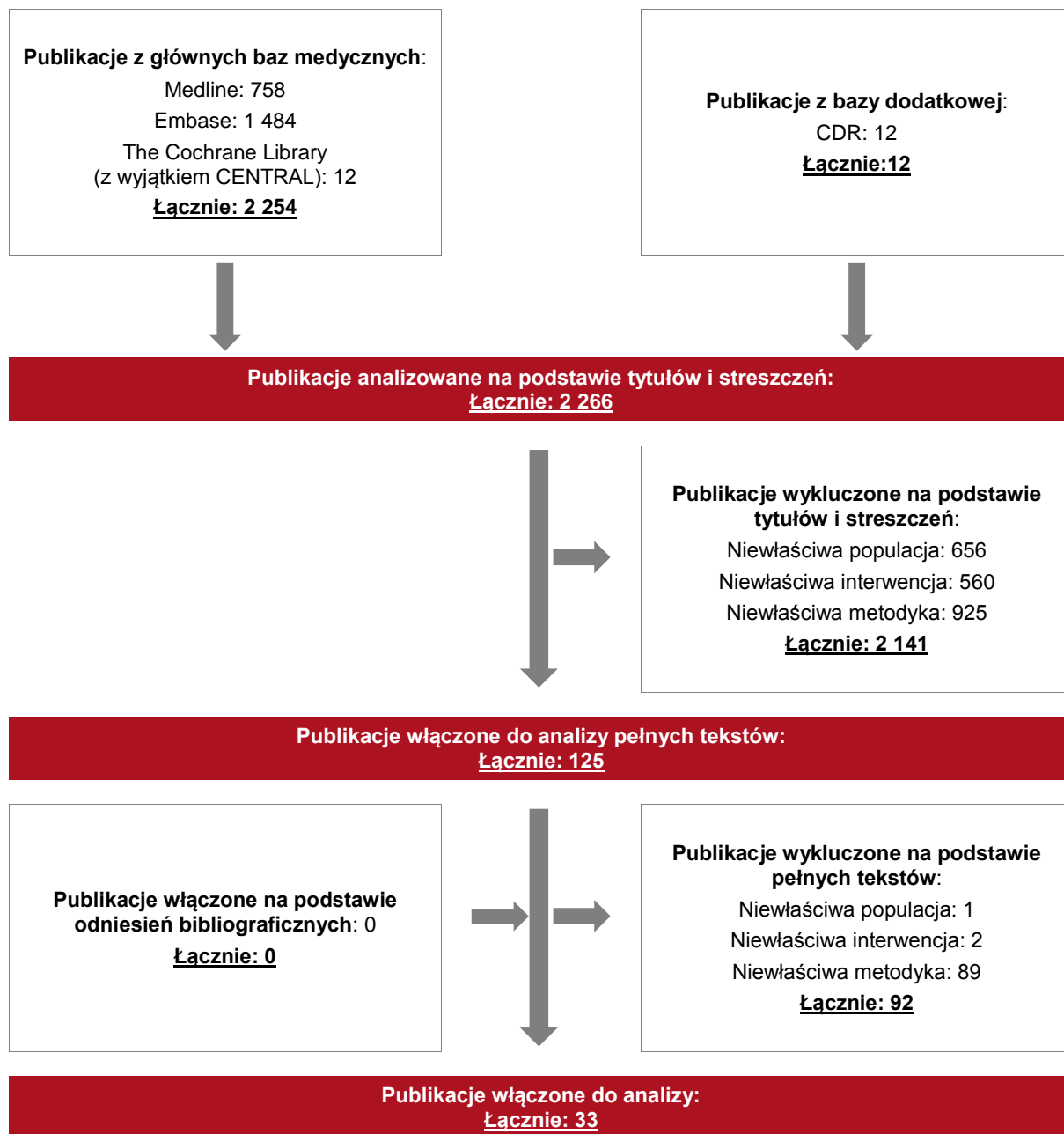
Odnaleziono tylko 2 przeglądy systematyczne, w których wykonano porównanie pośrednie ENZ vs ABI, stanowiące cel niniejszej analizy (przeglądy systematyczne *Zhang 2016* i *Tan 2014*). W pozostałych przeglądach włączonych do analizy opisywano wyniki badania *AFFIRM* lub opisowo porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ENZ względem ABI i innych opcji terapeutycznych. Bazy informacji medycznej w przeglądzie *Zhang 2016* zostały zamknięte w kwietniu 2015 roku (ponad rok temu), natomiast w przeglądzie *Tan 2014* bazy zostały zamknięte prawdopodobnie w 2014 r., czyli około 2 lata temu. Dlatego też zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych, na podstawie, których możliwa będzie analiza ENZ vs ABI w odniesieniu do wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych. Ponadto ze względu na fakt, iż enzalutamid jest innowacyjną technologią medyczną spodziewano się odnalezienia nowych, aktualniejszych danych zawartych np. w posterach konferencyjnych.

Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych została przedstawiona w rozdziale poniżej (Rozdział 6.7).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²³ (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 10.6.

²³ 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 – etap I



6.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań.

6.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania, co w etapie I. Dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.4.2. W bazie The Cochrane Library w II etapie przeglądu uwzględniono dane jedynie z bazy CENTRAL, gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne. Szczegółowy opis zastosowanej strategii przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.
Interwencja	Enzalutamid p.o. w postaci kapsulek w dawce 160 mg/dobę.	Inna niż wymieniona.
Komparator	Octan abirateronu p.o. w postaci tabletek w dawce 1 000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę).	Niezgodny z założonymi.
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolną interwencją kontrolną, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.	n/d
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. Uwzględniano np.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ zdarzenia kostne; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	n/d ²⁴

²⁴ Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Profil bezpieczeństwa w przypadku badań jednoramiennych.	Punkty końcowe do oceny skuteczności z badań jednoramiennych.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Badania wtórne, opracowania pogładowe, opisy przypadków, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych (badania z grupą kontrolną) lub mniej niż na 500 chorych (badania jednoramienne).
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁵ , w tym badania typu „switch”) przeprowadzone na co najmniej 500 chorych przyjmujących ENZ. Komentarz: w randomizowanym badaniu dla ENZ, uwzględnionym w <i>ChPL</i> ²⁶ Xtandi® brała udział bardzo liczna grupa chorych przyjmujących enzalutamid (800), stąd ograniczenie do liczby chorych w badaniach bez grupy kontrolnej.	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
	Publikacje pełnotekstowe, materiały konferencyjne Komentarz: Materiały konferencyjne włączano do analizy jedynie w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane do opublikowanego badania włączonego do analizy.	Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych lub abstrakty konferencyjne nieprzedstawiające dodatkowych danych do badań włączonych do analizy.
Bazy dodatkowe (EMA i FDA) – uzupełniające dane do wyników z badania włączonego do analizy		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badań włączonych do analizy. Uwzględniano np.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ zdarzenia kostne; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Uzupełniające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa do badań włączonych do analizy. Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Inne niż wymienione.

²⁵ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

²⁶ Charakterystyka Produktu Leczniczego

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy dodatkowe (wszystkie uwzględniane) – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 2 333 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych do badań włączonych z głównych baz informacji medycznej przeszukano bazy EMA (311 publikacji) i FDA (26 publikacji).

Ponadto, w celu przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, przeszukano:

- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 26 publikacji;
- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 311 publikacji;
- ⊗ stronę internetową *ADRReports*, na której odnaleziono 1 wynik;
- ⊗ stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów do analizy włączono 25 pozycji.

Włączono 1 badanie eksperymentalne porównujące ENZ+BSC względem PLC+BSC – badanie *AFFIRM*. Dane z badania zaczerpnięto z: 6 publikacji (*Cella 2015* [124], *Merseburger 2015a* [132], *Fizazi 2014* [129], *Saad 2014a* [134], *Sternberg 2014a* [139] i *Scher 2012* [136]), 8 posterów konferencyjnych (*de Bono 2013a* [125], *de Bono 2013b* [126], *Loriot 2013a* [131], *Miller 2013* [133], *Scher 2013a* [137], *Scher 2013b* [135], *Sternberg 2013a* [138], *ASCO 2012* [130]) oraz 1 dokumentu wydanego przez EMA

(EMA 2013 [127]) i jednego dokumentu wydanego przez FDA (FDA 2012 [128]). Badanie *AFFIRM* włączono w celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa ENZ oraz w celu umożliwienia porównania pośredniego z wybranym komparatorem.

Odnaleziono 1 badanie obserwacyjne, na podstawie którego możliwe było przeprowadzenie praktycznej oceny skuteczności badanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej (*Caffo 2015b* [123]).

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie jednoramienne – *Joshua 2015* [155].

Odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych. Do analizy włączono dokument *ChPL Xtandi®* [11] oraz 4 dokumenty wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) – PRAC 2014 [157]²⁷, PRAC 2015a [158], PRAC 2015b [159], PRAC 2015c [160]²⁸. Na stronie EMA odnaleziono 1 komunikat pochodzący z 2015 r [161]²⁹. W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono 1 wpis [150]. Ponadto, do analizy włączono także 3 publikacje wydane przez FDA: w 2015 roku [151] oraz 2 w 2012 roku [152, 154]³⁰.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono badań nieopublikowanych dla enzalutamidu w analizowanej populacji docelowej.

Od Zamawiającego otrzymano dokument PBRER.

Ostatecznie, do analizy włączono więc 26 pozycji.

²⁷ włączono zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4351.1.2017.JM.KP.2 z dnia 27 stycznia 2017 r.

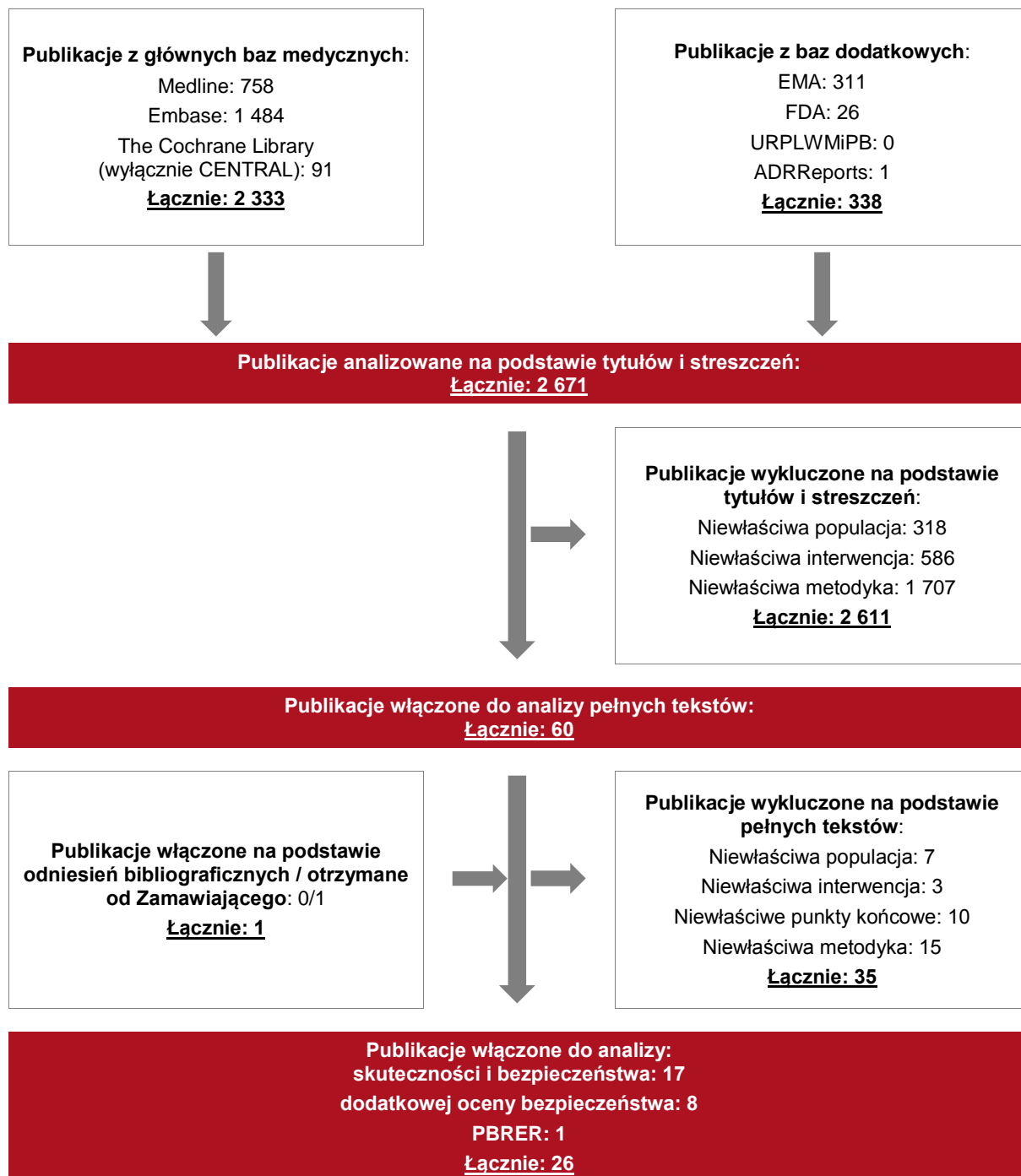
²⁸ włączono zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4351.1.2017.JM.KP.2 z dnia 27 stycznia 2017 r.

²⁹ włączono zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4351.1.2017.JM.KP.2 z dnia 27 stycznia 2017 r.

³⁰ włączono zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4351.1.2017.JM.KP.2 z dnia 27 stycznia 2017 r.

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 10.6.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



6.5. III etap przeglądu – porównanie pośrednie

W II etapie przeglądu odnaleziono jedno badanie randomizowane, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu z BSC, na podstawie którego potencjalnie możliwe jest wykonanie porównania pośredniego (wspólną referencję stanowiłoby BSC). Zdecydowano, więc o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań randomizowanych dla wybranego komparatora – octanu abirateronu, w porównaniu z BSC.

6.5.1. Strategia wyszukiwania

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

W bazach zastosowano deskryptory analogicznie jak w II etapie przeglądu, w celu doprecyzowania zakresu wyszukiwania. Dodatkowo w bazie Embase zastosowano deskryptor *pt* (ang. *publication type* – typ publikacji) określający rodzaj publikacji.

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

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

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych z randomizacją, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo komparatora (octanu abirateronu) z PLC+BSC (stanowiącym wspólną referencję), na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego ENZ+BSC z ABI+BSC.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.4.

6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy niestosujący uprzednio chemioterapii opartej na docetakselu.
Interwencja	Octan abirateronu p.o. w postaci tabletek w dawce 1 000 mg/dobę (lek należy przyjmować z małą dawką prednizonu lub prednizolonu, czyli 10 mg/dobę).	Inna niż wymieniona.
Komparator	Zgodny z badaniem włączonym w II etapie przeglądu: PLC+BSC (szczegóły dotyczące terapii stosowanych jako BSC w badaniu włączonym w II etapie znajdują się w załączniku, Rozdział 10.5).	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe wspólne z badaniem <i>AFFIRM</i> (spójne pod względem definicji), które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania.	Niezgodny z założonymi.
Metodyka	Zgodna z badaniem włączonym w II etapie przeglądu: badania randomizowane.	Badania nierandomizowane.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
	Publikacje pełnotekstowe, materiały konferencyjne. Komentarz: Materiały konferencyjne włączano do analizy jedynie w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane do opublikowanego badania włączonego do analizy i możliwe było wykonanie porównania pośredniego na ich podstawie.	Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych lub abstrakty konferencyjne nieprzedstawiające dodatkowych danych do badań włączonych do analizy.
Bazy dodatkowe (EMA i FDA) – uzupełniające dane do wyników z badania włączonego do analizy		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	Jak w bazach głównych.	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badania włączonego do analizy.	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Publikacje zawierające dodatkowe dane do badania włączonego do analizy.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library – wyłącznie CENTRAL) odnaleziono 586 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo, w celu uzupełnienia danych do badania włączonego z głównych baz informacji medycznej, przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 29 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 266 publikacji;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 pozycji.

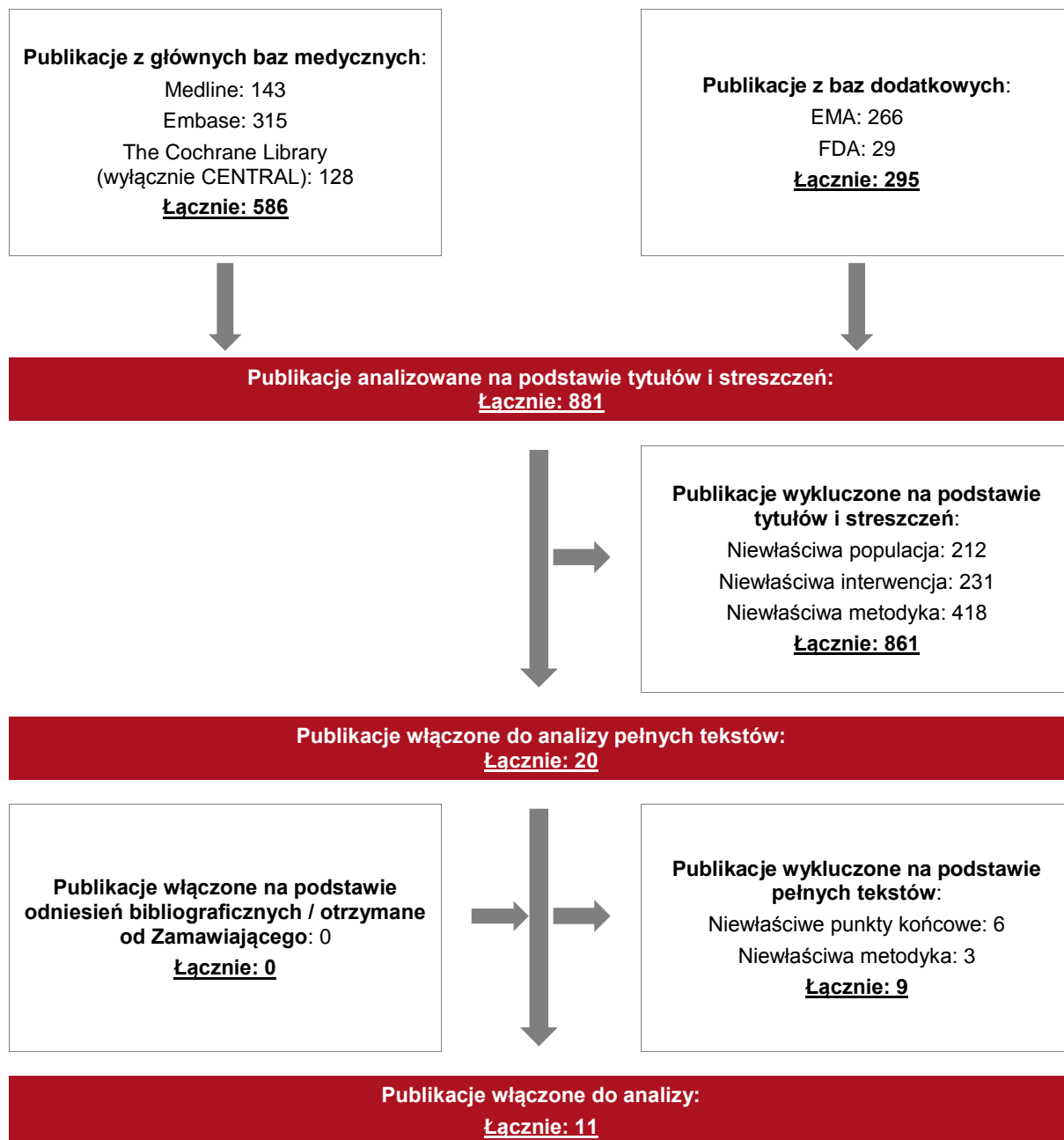
Włączono 2 badania eksperymentalne porównujące ABI+BSC względem PLC+BSC:

- ⊕ badanie *COU-AA-301*; dane do badania pochodzą z: 7 publikacji (*Montgomery 2015* [146], *Goodman 2014* [143], *Mulders 2014* [147], *Harland 2013* [144], *Fizazi 2012* [142], *Logothetis 2012* [145]), *de Bono 2011* [140]), 1 abstraktu konferencyjnego *Saad 2011* [148] i 2 dokumentów wydanych przez EMA (*EMA 2012* [141] i *ChPL Zytiga*® [13]);
- ⊕ badanie *Sun 2016* [149], które stanowi pomostowe badanie przeprowadzone wśród chorych rasy azjatyckiej, symulujące badanie *COU-AA-301*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.6.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



6.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [15]. W załączniku (Rozdział 10.7, Tabela 111) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [26]. Badanie obserwacyjne oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [47], a badanie jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [36]. W załączniku (Rozdział 10.7) przedstawiono wzory skal (Tabela 112, Tabela 113, Tabela 114).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, skala oceny siły dowodów naukowych) [22] (Rozdział 10.7, Tabela 115).

6.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych

W wyniku przeglądu baz głównych odnaleziono 31 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 6.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Nussbaum 2016, Roviello 2016, Zhang 2016, Chi 2015, Crawford 2015, de Maeseneer 2015, Greasley 2015, Iacovelli 2015, Lebdai 2015, Maines 2015, Perletti 2015, Ramadan 2015, Schalken 2015, Basch 2014, Bennett 2014, Deshmukh 2014, Francini 2014, Hoffman-Censits 2014, Mukherji 2014, Perletti 2014, Sridhar 2014, Szucs 2014, Tan 2014, Iacovelli 2013, Loblaw 2013, Ouzaid 2013, Sanford 2013, Seal 2013, Agarwal 2012, Beltran 2011* oraz *Vishnu 2010*.

Dodatkowo w wyniku przeszukiwania bazy CRD odnaleziono 2 publikacje, w tym 1 raport HTA, w którym przeprowadzono przegląd systematyczny badań dla ENZ – publikacja *LBI-HTA 2013*. W ramach tego raportu odnaleziono 1 badanie RCT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ENZ u chorych na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio DOC tj. badanie *AFFIRM*. Odnaleziono także przegląd systematyczny *Samson 2013*.

Łącznie, do analizy włączono więc 33 przeglądy systematyczne.

W przeglądach *Zhang 2016* oraz *Tan 2014* wykonano porównanie pośrednie ENZ vs ABI. Pierwszy z przeglądów spełniał 5/5 kryteriów systematyczności Cook, drugi natomiast spełniał 4 z 5 (brak oceny krytycznej badań włączonych do przeglądu). Cel obydwu przeglądów był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy. W obydwu opracowaniach włączono dwa badania, które poddano analizie w niniejszym raporcie (*AFFIRM* i *COU-AA-301*). Autorzy przeglądów wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w OS między ENZ a ABI, jednakże ENZ wykazuje większe korzyści w pozostałych punktach końcowych.

W pozostałych przeglądach włączonych do analizy opisywano wyniki badania *AFFIRM* lub opisowo porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ENZ względem BSC, ABI i innych opcji terapeutycznych. Wyniki włączonych do analizy przeglądów wskazują, iż kabazytaksel, octan abirateronu i enzalutamid skutecznie wydłużają czas przeżycia całkowitego u mężczyzn z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem. W oparciu o wyniki badania *AFFIRM* można ponadto wnioskować o skuteczności ENZ+BSC w porównaniu do PLC+BSC

w zakresie wydłużania OS i PFS czy hamowania progresji. Autorzy przeglądów wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ENZ.

Z uwagi na znaczą liczbę odnalezionych przeglądów spełniających kryteria włączenia, zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy jedynie wyników z przeglądów *Zhang 2016* oraz *Tan 2014*, których cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy a w przypadku pozostałych odnalezionych publikacji jedynie wyników z przeglądów najlepszej jakości tj. przeglądów spełniających wszystkie kryteria Cook.

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów i wnioski ich autorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Charakterystyka wybranych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Porównanie ENZ vs ABI					
<i>Zhang 2016</i>	5/5	PubMed, Embase i baza Web of Science (30 kwietnia 2015 roku)	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i sekwencyjnego podania ABI i ENZ u chorych na przerzutowego CRPC.	19 badań RCT. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT) 	ABI i ENZ wykazują podobną skuteczność w zakresie OS w opisywanej populacji. ENZ jest jednak skuteczniejszy w przypadku drugorzędowych punktów końcowych, m.in. czas do progresji ocenianej za pomocą PSA, rPFS, odpowiedź na leczenie oceniana za pomocą PSA czy czas do pogorszenia jakości życia. Optymalna sekwencja stosowania terapii oraz istnienie ewentualnej krzyżowej oporności u chorych na przerzutowego CRPC powinny być potwierdzone badaniami prospektywnymi.
<i>Tan 2014</i>	4/5 (brak oceny krytycznej badań)	PubMed, clinicaltrials.gov (data przeszukania baz: b/d)	Przegląd literatury i przeprowadzenie porównania pośredniego w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii hormonalnych (enzalutamid vs octan abirateronu) u chorych na mCRPC.	2 badania RCT (faza III). Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT) 	Na podstawie wyników porównania pośredniego nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w OS między enzalutamidem i octanem abirateronu. Jednakże, enzalutamid może w porównaniu do octanu abirateronu, w większym stopniu wydłużać czas przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w ocenie na podstawie PSA jak i radiologicznej, ponadto enzalutamid wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa u chorych na mCRPC leczonych po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wynik porównania pośredniego może służyć jako hipoteza

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
					mająca na celu sporządzenie badania porównującego bezpośrednio obie terapie.
Pozostałe odnalezione przeglądy spełniające wszystkie kryteria Cook					
<i>Roviello 2016</i>	5/5	PubMed, Cochrane Library, ASCO Meeting (31 stycznia 2016 roku)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa (na podstawie badań RCT) nowych terapii skierowanych na receptor androgenowy stosowanych u chorych na przerzutowego CRPC.	8 badań RCT. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT) 	W wyniku przeglądu systematycznego potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii zatwierdzonych obecnie do stosowania w przerzutowym CRPC (ABI i ENZ).
<i>Iacovelli 2015</i>	5/5	Medline/PubMed, The Cochrane Library i abstrakty ASCO University (do 31 grudnia 2014 roku)	Określenie częstości występowania oraz zdefiniowanie ryzyka względnego wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na mCRPC, stosujących nowe terapie hormonalne.	6 badań RCT. Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT) 	Nowe terapie hormonalne mogą prowadzić do istotnego zwiększenia częstości występowania zaburzeń serca oraz nadciśnienia u chorych na mCRPC. Pomimo iż częstość występowania zdarzeń o wysokim stopniu nasilenia nie jest duża, to zdarzenia te mogą wpływać na czas przeżycia chorych oraz jakość życia. Zaleca się określenie występowania czynników ryzyka u chorych stosujących nowe terapie hormonalne oraz uważną kontrolę chorych pod kątem wystąpienia nowych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z leczeniem.
<i>Perletti 2015</i>	5/5	PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, BIOSIS, LILACS, WHO International Clinical Trials Registry Search Portal i inne bazy danych i platformy rejestracji badań	Analiza opublikowanych dowodów dla terapii stosowanych po niepowodzeniu DOC u chorych na przerzutowego CRPC, w celu oceny skuteczności	5 badań RCT (10 publikacji) Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); 	U chorych stosujących uprzednio docetaksel, ENZ, ABI i KAB wydłużają czas przeżycia całkowitego w porównaniu do BSC lub PLC. Terapie celowane takie jak ENZ lub ABI istotnie statystycznie wydłużają rPFS w porównaniu do PLC. Konieczne są dalsze badania umożliwiające ocenę korzyści

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
		(od stycznia 2004 do stycznia 2015 roku)	i bezpieczeństwa nowych terapii w porównaniu z aktywnymi schematami leczenia lub z placebo.	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ COU-AA-301 (RCT) 	wynikających z podania tych leków w ramach terapii skojarzonej lub leczenia sekwencyjnego. Konieczne jest także przeprowadzenie badań na dużej grupie chorych mających na celu określenie zakresu działań niepożądanych obserwowanych jak dotąd u ograniczonej liczby chorych np. drgawek wywołanych przez ENZ lub zapalenia trzustki związanego ze stosowaniem orteronelu.
<i>Basch 2014</i>	5/5	Ovid, Medline (od 2003 roku do czerwca 2012). W ramach aktualizacji baza Medline została przeszukana pod kątem nowych badań RCT (listopad 2013)	Przedstawienie zaleceń dotyczących leczenia chorych na CRPC z przerzutami.	<p>26 badań RCT Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT) 	<p>U chorych stosujących uprzednio chemioterapię ENZ prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do BSC.</p> <p>U chorych na CRPC z przerzutami należy zastosować ENZ, ABI lub izotop radu. Można także zastosować sipuleucel-T u chorych bezobjawowych lub z minimalnymi objawami choroby lub KAB u chorych, u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu DOC. Brak jest wystarczających dowodów by wskazać optymalną sekwencję lub kombinację stosowanych terapii.</p>
<i>Iacovelli 2013</i>	5/5	PubMed (od stycznia 2005 r. do grudnia 2012 r.)	Ocena efektywności aktualnie dostępnych metod leczenia chorych na CRPC ze złym stanem sprawności po niepowodzeniu leczenia terapią opartą na docetakselu.	<p>3 badania RCT (faza III) Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); 	Różne profile toksykologiczne badanych leków powinny być brane pod uwagę w wyborze terapii, w zależności od chorób towarzyszących i dostępności leków – nawet jeżeli widoczne są znaczne korzyści z poddawania chorych hormonoterapii, a nie chemioterapii. Dobrze zaprojektowane

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
				<ul style="list-style-type: none"> ⊗ COU-AA-301 (RCT). 	<p>badania mogą pomóc w wyborze najlepszej terapii (uwzględniającej sposób działania leku) dla chorych na CRPC z dobrym stanem sprawności.</p> <p>W przeciwieństwie do chemioterapii, w hormonoterapii (octan abirateronu i enzalutamid) potwierdzono redukcję ryzyka zgonu.</p>
<i>Loblaw 2013</i>	5/5	Medline, Embase (od 2003 r. do czerwca 2012 r.), The Cochrane Library, American Society Clinical Oncology oraz American Urology (od 2009 r. do 2012 r.)	Podsumowanie dowodów z badań RCT w celu zweryfikowania terapii systemowych o udowodnionej skuteczności w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami.	<p>25 badań RCT, w tym 7 badań fazy II i 18 badań fazy III</p> <p>Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT). 	<p>Kabazytaksel, octan abirateronu i enzalutamid skutecznie wydłużają czas przeżycia całkowitego u mężczyzn z progresją choroby w trakcie lub po leczeniu docetakselem. Brak badań bezpośrednio porównujących wymienione leki. Octan abirateronu i enzalutamid wykazują najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa. Octanu abirateronu jest uważany za wiodący lek w leczeniu chorych na CRPC. Nie wszyscy chorzy odpowiadają na leczenie octanem abirateronu lub enzalutamidem, u wszystkich natomiast ostatecznie obserwowano postęp choroby. U chorych z odpowiednim stanem sprawności i niezaburzoną czynnością szpiku kostnego, należy rozważyć zastosowanie kabazytakselu. Potrzebne są dodatkowe badania w celu ustalenia optymalnego postępowania terapeutycznego w opisywanej populacji chorych.</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Samson 2013	5/5	Medline przez PubMed (od 13 września do 12 listopada 2012 r.)	Ocena efektywności 4 leków: Sipuleucelu-T, kabazytakselu, octanu abirateronu i enzalutamidu w terapii mCRPC.	6 badań RCT Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ AFFIRM (RCT); ⊗ COU-AA-301 (RCT).	U chorych na CRPC, u których nastąpiła progresja po lub w trakcie stosowania docetakselu skuteczność octanu abirateronu, enzalutamidu i kabazytakselu wydaje się być porównywalna.
Seal 2013	5/5	Medline przez PubMed (od 1 stycznia 2004 r. do 30 kwietnia 2011 r.), Embase, Cochrane Library (od stycznia 2004 r. do kwietnia 2011 r.) American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology (od 2007 r. do 2011 r.) ClinicalTrials.gov, National Research Register, przeglądy systematyczne raporty HTA (od 2004 r. do 2011 r.), dodatkowo: AHRQ, COS, NICE (data przeszukania baz: b/d)	Ocena przeżycia oraz dodatkowo ocenianych punktów końcowych u chorych na mCRPC poddanych terapii nowymi lekami. Analizowano także wyniki leczenia raportowane przez chorego oraz tolerancję na daną terapię.	36 publikacji, w tym 27 badań: ⊗ 2 badania 1-ramienne (w tym 1 retrospektywne w fazie I/II oraz 1 badanie fazy II); ⊗ 25 badań 2-ramiennych (5 badań retrospektywnych w tym 3 badania fazy III, 1 badanie fazy I/II, 4 badania fazy II oraz 15 badań fazy III) ⊗ 9 przeglądów (w tym 2 systematyczne). Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ AFFIRM (RCT);	Wykazano wydłużenie czasu przeżycia u chorych na CRPC przyjmujących RAD-223, Sipuleucel-T, enzalutamid, octan abirateronu oraz kabazytaksel. Wykazano opóźnienie wystąpienia powikłań układu kostnego u chorych z przerzutami do kości stosujących denosumab. Enzalutamid i Rad-223 mają udokumentowane działanie redukujące komplikacje kostne i korzystny wpływ na OS. Użyteczność wyników raportowanych przez chorych jest ograniczona, ponieważ w większości badań są one definiowane jako drugorzędowe punkty końcowe z przesuniętym czasem zgłaszania zdarzeń.

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
				® COU-AA-301 (RCT).	

6.8. Włączone badania pierwotne

6.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono trzy badania randomizowane podwójnie zaślepienie: badanie *AFFIRM*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ENZ+BSC względem PLC+BSC oraz badania *COU-AA-301* i *Sun 2016*, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ABI+BSC względem PLC+BSC. Włączono także retrospektywne badanie obserwacyjne *Caffo 2015b*, w którym przedstawiono wyniki skuteczności leczenia dla chorych otrzymujących ENZ lub ABI po niepowodzeniu DOC. W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa ENZ uwzględniono zaś wyniki z prospektywnego, obserwacyjnego badania jednoramiennego *Joshua 2015*.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach randomizowanych miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania *AFFIRM*, *COU-AA-301* i *Sun 2016* zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad na 5 spośród 5 punktów (badania *AFFIRM* i *COU-AA-301*) lub na 4 punkty (badanie *Sun 2016* – brak opisu zaślepienia). Badanie *Caffo 2015b* zaklasyfikowano do kategorii IIID i oceniono je w skali NOS na odpowiednio 4, 2 i 3 punkty za dobór próby, porównywalność i punkt końcowy. Badanie jednoramienne *Joshua 2015* oceniono na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów w skali NICE (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników w podziale na podgrupy chorych). Przyporządkowanie klasy AOTMiT dla tego badania nie było możliwe ponieważ w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania.

W przypadku badania *AFFIRM* mediana czasu leczenia ENZ+BSC wyniosła 8,3 m-ca, natomiast dla PLC+BSC 3,0 m-ce, w badaniu *COU-AA-301* – 7,4 m-ca dla ABI+BSC i 3,6 m-ca dla PLC+BSC. Mediana okresu obserwacji dla badania *AFFIRM* wynosiła 14,4 m-ca, a dla badania *COU-AA-301* 12,8 m-ca (IQR³¹ 10,9; 14,4) [wstępna mediana] lub 20,2 m-ce (IQR 18,4; 14,4) [ostateczna mediana]. W badaniu *Sun 2016* mediana czasu leczenia ABI+BSC wyniosła około 8 m-cy, natomiast dla PLC+BSC około 4,2 m-ca. Mediana okresu obserwacji wynosiła 12,9 m-ca. W badaniu *Caffo 2015b* mediana okresu obserwacji w

³¹ ang. *interquartile range*, rozstęp ćwiartkowy

III linii leczenia wynosiła 6 m-cy (IQR 4; 11), zaś w badaniu *Joshua 2015* mediana czasu trwania leczenia enzalutamidem wynosiła ogółem 2,6 m-ca (zakres 0,03; 9,07).

We wszystkich włączonych do analizy badaniach uczestniczyli dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po chemioterapii opartej na docetakselu. Badanie *Sun 2016* zostało przeprowadzone wśród chorych rasy azjatyckiej. Dodatkowo kryterium włączenia chorych do badania *Caffo 2015b* było zastosowanie co najmniej 2 terapii nowymi lekami tj. ABI, ENZ lub KAB.

Liczebność populacji w badaniach *AFFIRM* i *COU-AA-301* była wysoka, a jednocześnie zbliżona do siebie i wynosiła 1 199 (800 w grupie ENZ+BSC, 399 w grupie PLC+BSC) w badaniu *AFFIRM* oraz 1 195 (797 w grupie ABI+BSC, 398 w grupie PLC+BSC) w badaniu *COU-AA-301*. W badaniu *Sun 2016* uczestniczyło odpowiednio 143 chorych w grupie badanej i 71 chorych w grupie kontrolnej. W jednoramiennym badaniu *Joshua 2015* także uczestniczyła bardzo liczna grupa chorych (N=508). W przypadku badania *Caffo 2015b* podgrupa chorych stosujących ABI i ENZ przed rozpoczęciem III linii leczenia, liczyła odpowiednio 80 i 70 chorych.

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

W badaniu *COU-AA-301* w grupie badanej stosowano 1 g ABI p.o w formie tabletek podawanych raz na dobę (4 x 250 mg) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. W grupie kontrolnej chorzy przyjmowali PLC p.o. w sposób identyczny do ABI. W obu grupach leczenie składało się z 28 dniowych cykli i przerywano je w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalonej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego). Ponadto, chorzy przyjmowali wraz z ABI lub PLC 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę. Dopuszczalne było stosowanie także: analogów LHRH do utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (konieczne u chorych, którzy nie przeszli orchiektomii), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów i bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory

stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Warto zwrócić uwagę na to, że wszyscy chorzy w tym badaniu przyjmowali prednizon, natomiast dopuszczalne było stosowanie także innych glikokortykosteroidów.

W badaniu *Sun 2016* tak jak w przypadku badania *COU-AA-301* w grupie badanej stosowano 1 g ABI p.o w formie tabletek podawanych raz na dobę co najmniej 2 godz. przed posiłkiem. W grupie kontrolnej chorzy przyjmowali PLC p.o. Chorzy przyjmowali wraz z ABI lub PLC 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę. W obu grupach leczenie składało się z 28 dniowych cykli. Terapię przerywano w momencie zaobserwowania progresji choroby (na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego).

Dla uproszczenia zapisu w analizie przyjęto, że w badaniu *AFFIRM* grupa badana określana będzie jako ENZ+BSC, a kontrolna jako PLC+BSC. W badaniach *COU-AA-301* i *Sun 2016* grupę badaną określano jako ABI+BSC, zaś kontrolną jako PLC+BSC. W badaniu *AFFIRM* wszyscy chorzy mogli stosować prednizon, zaś w badaniach *COU-AA-301* i *Sun 2016* wszyscy chorzy stosowali prednizon. Poniżej przedstawiono schematycznie przyjmowane interwencje:

badanie <i>AFFIRM</i>	badania <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>
prednizon przyjmowany obowiązkowo razem z badanym lekiem	
NIE	TAK
glikokortykosteroidy przyjmowane nieobligatoryjnie	
TAK (w tym prednizon)	TAK (w tym prednizon) – dotyczy badania <i>COU-AA-301</i>

W badaniu *Caffo 2015b* chorzy przyjmowali naprzemiennie ABI, ENZ i KAB, które stanowiły II, III oraz IV linię leczenia po niepowodzeniu DOC (w ramach analizy przedstawiono jedynie dane dotyczące chorych otrzymujących ENZ i ABI, ponieważ KAB nie jest potencjalnym komparatorem dla enzalutamidu). Chorzy otrzymywali enzalutamid w dawce 160 mg/dobę, a octan abirateronu w dawce 1 000 mg/dobę wraz z prednizonem 10 mg/dobę. W badaniu *Joshua 2015* chorzy stosowali enzalutamid podawany doustnie w dawce 160 mg/dobę w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w Załączniku (Rozdział 10.5).

Tabela 12.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
AFFIRM	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>Superiority</i>	Jadad: 5/5	Czas leczenia ENZ+BSC – 8,3 m-ca, czas leczenia PLC+BSC – 3,0 m-ca + okres obserwacji, w sumie mediana okresu obserwacji wynosi 14,4 m-ca	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu	Grupa badana: N= 800 Grupa kontrolna: N=399	Chorzy otrzymywali ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia. Leczenie ENZ kontynuowano do czasu udokumentowanej i potwierdzonej progresji choroby (np. potwierdzonej radiologicznie lub w momencie wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych).	Chorzy przyjmowali PLC (Labrasol®) w formie kapsułek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość). Stosowanie PLC kontynuowano do czasu progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego lub do wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych.
						Leczenie wspomagające: dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów; dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.	
COU-AA-301	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>Superiority</i>	Jadad:5/5	Czas leczenia ABI+BSC - 7,4 m-ca, czas leczenia PLC+BSC 3,6 m-ca + okres obserwacji, w sumie wstępna mediana okresu	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii	Grupa badana: N= 797 Grupa kontrolna: N=398	Chorzy otrzymywali 1 g ABI p.o. w formie tabletek podawanych raz na dobę (4 tabletki po 250 mg) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie udokumentowania progresji choroby (ustalanej na	Chorzy otrzymywali PLC p.o. (4 tabletki/dobę) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA,

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
			obserwacji wynosi 12,8 m-ca (IQR 10,9; 14,4) ostateczna mediana okresu obserwacji wynosi 20,2 (IQR 18,4; 22,1)	opartej na docetakselu		podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego i wyniku badania klinicznego)	obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego)
						Leczenie wspomagające: wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę; dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH do utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (konieczne u chorych, którzy nie przeszli orchiektomii), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu.	
<i>Sun 2016</i>	RCT, podwójnie zaślepienie; IIA; <i>Superiority</i>	Jadad:4/5	Czas leczenia ABI+BSC – około 8 m-cy, czas leczenia PLC+BSC – około 4,2 m-ca + okres obserwacji, mediana okresu obserwacji wynosi 12,9 m-ca	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu (populacja rasy azjatyckiej).	Grupa badana: N=143 Grupa kontrolna: N=71	Chorzy otrzymywali 1 g ABI p.o. w formie tabletek podawanych raz na dobę co najmniej 2 godz. po i 1 godz. przed posiłkiem. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie udokumentowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego i wyniku badania klinicznego) lub w przypadku nieakceptowalnej toksyczności.	Chorzy otrzymywali PLC p.o. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego) lub w przypadku nieakceptowalnej toksyczności.

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (mediana)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja badana	Interwencja kontrolna
						Leczenie wspomagające: wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali 5 mg PRE p.o. 2 razy na dobę.	
<i>Caffo 2015b</i>	Retrospektywne, obserwacyjne, skrzyżowane; IID; <i>Superiority</i>	Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ***	Mediana (IQR) okresu obserwacji wynosi 6 (4; 11) m-cy w III linii leczenia [#]	Chorzy na CRPC z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na docetakselu, którzy otrzymali ENZ, ABI lub KAB w ramach badań obserwacyjnych lub praktyki klinicznej ^{##}	Grupa badana: N= 70 Grupa kontrolna: N=80	Enzalutamid podawany doustnie w dawce 160 mg/dobę.	Octan abirateronu podawany doustnie w dawce 1 000 mg/dobę stosowany wraz z prednizonem 10 mg/dobę Kabazytaksel podawany dożylnie w dawce 25 mg co 3 tygodnie stosowany wraz z prednizonem 10 mg/dobę
<i>Joshua 2015</i>	Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, otwarte; AOTMiT: nie uwzględniono tego rodzaju badania w klasyfikacji	Skala NICE: 6/8	Mediana (zakres) czasu trwania leczenia enzalutamidem wynosi ogółem 2,6 miesiąca (0,03; 9,07)	Chorzy na CRPC z przerzutami, stosujących uprzednio chemioterapię opartą na docetakselu, dla których brak, w opinii badaczy, porównywalnej lub zadowalającej terapii alternatywnej.	Grupa badana: N=508	Enzalutamid podawany doustnie w dawce 160 mg/dobę.	

[#] brak danych o okresie obserwacji dla wyników w II i IV linii leczenia

^{##} przedstawiono dane dla wszystkich chorych otrzymujących ABI i ENZ przed rozpoczęciem III linii leczenia, grupa przyjmująca KAB nie została scharakteryzowana, ponieważ lek ten nie stanowi potencjalnego komparatora dla ENZ

6.8.2. Punkty końcowe

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

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań lub ustalenie okresu raportowania danych, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie. Wyjątek stanowiło badanie *Caffo 2015b*, dla którego przedstawiono dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby mimo braku danych pozwalających na określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami. Decyzję taką podjęto, ponieważ badanie *Caffo 2015b* stanowiło jedyne odnalezione w czasie przeglądu badanie obserwacyjne.

W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach (publikacja do badania, abstrakt konferencyjny, ChPL lub inne) w analizie zamieszczano tylko dane najwyższej wiarygodności.

W badaniu *AFFIRM* uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe (w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa ENZ+BSC oraz umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego względem wybranego komparatora – octanu abirateronu). Natomiast w badaniach *COU-AA-301* i *Sun 2016* uwzględniono wszystkie punkty końcowe wspólne z badaniem *AFFIRM*, które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania (porównanie pośrednie ENZ+BSC vs ABI+BSC).

Do porównania pośredniego z badania *COU-AA-301* nie uwzględniono działań niepożądanych, ze względu na niespójność definicji. W badaniu *AFFIRM* przedstawiono zdarzenia niepożądane w podziale na m.in. następujące dwie kategorie określające związek z leczeniem:

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

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

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

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

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenianych zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto o wartość osi czasu w miejscu zakończenia krzywych przeżycia i progresji.

W badaniach randomizowanych uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego, dane estymowane zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301* i *Sun 2016*, wykonano porównanie pośrednie;
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P (ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia), z uwagi na nieco różne okresy obserwacji w obydwu badaniach, przeprowadzono porównanie pośrednie, choć należy je traktować z ostrożnością. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:
 - ⊗ poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P;
 - ⊗ czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia;
- ⊗ progresja choroby, dane estymowane zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301* i *Sun 2016*, wykonano porównanie pośrednie;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ oceniana na podstawie spadku stężenia PSA:
 - ⊗ w przypadku danych dychotomicznych okres obserwacji jest zbliżony dla populacji ITT (badania *AFFIRM*, *COU-AA-301* i *Sun 2016*), natomiast nie jest w pełni spójny w przypadku analizy w podgrupach, przeprowadzono porównanie pośrednie, dla podgrup należy je jednak traktować z ostrożnością (badania *AFFIRM* i *COU-AA-301*);
 - ⊗ wskaźnik odpowiedzi na leczenie, nie przeprowadzono porównania pośredniego, punkt ten analizowano tylko w badaniu *AFFIRM*;

- ⊗ oceniana na podstawie tkanek miękkich, okres obserwacji nie jest w pełni spójny, przeprowadzono porównanie pośrednie, należy je jednak traktować z ostrożnością (badania *AFFIRM*, *COU-AA-301* i *Sun 2016*);
- ⊗ oceniana na podstawie oceny jakości życia, nie przeprowadzono porównania pośredniego, punkt ten analizowano tylko w badaniu *AFFIRM*;
- ⊗ nasilenie bólu, w badaniu *AFFIRM* punkt końcowy oceniano po 13 tygodniach, natomiast w badaniu *COU-AA-301* po 12,8 miesiąca, a w *Sun 2016* po 12,9 m-ca; duże różnice w okresach obserwacji uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego;
- ⊗ zdarzenia kostne:
 - ⊗ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych, dane estymowane zarówno w badaniu *AFFIRM* jak i *COU-AA-301*, wykonano porównanie pośrednie;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń kostnych, okres obserwacji w pełni spójny, przeprowadzono porównanie pośrednie (badania *AFFIRM* i *COU-AA-301*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa, we wszystkich badaniach częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniono w czasie leczenia oraz przez dodatkowe 30 dni po jego zakończeniu, przeprowadzono porównanie pośrednie dla tych zdarzeń, w badaniu *AFFIRM* raportowano dodatkowo częstość występowania zdarzeń niepożądanych przez kolejne 30 dni, czyli okres leczenia oraz przez dodatkowe 60 dni po jego zakończeniu.

W badaniu *AFFIRM* przeprowadzono ponadto (w wybranych ośrodkach) ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D³² (kwestionariusz EQ-5D jest istotny w ocenie QALY³³; jednak w chorobach nowotworowych większa różnica między grupami w ocenie jakości życia jest możliwa do wykrycia za pomocą kwestionariusza FACT³⁴ (także FACT-P) niż za pomocą EQ-5D [37]) oraz ocenę współczynnika konwersji komórek nowotworowych, krążących we krwi (ang. *circulating tumor cell count conversion rate*), jednak w badaniu nie przedstawiono wyników dla tych punktów końcowych.

³² ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions* – kwestionariusz opracowany przez wieloośrodkowy i wielodyscyplinarny zespół ekspertów europejskich, służący do oceny jakości życia w 5 obszarach

³³ QALY – ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość

³⁴ ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Założenie oparto o dane z populacji chorych na wczesne stadium raka gruczołu krokowego, w których podano, iż $NNT > 20$ świadczy o małej sile interwencji, przyjęto jednak konserwatywnie, że w zaawansowanym stadium nowotworu zasadne będzie założenie, iż wartość niższa może świadczyć już o małej sile interwencji. W związku z powyższym jako punkt odniesienia przyjęto wartość 10 [27, 28]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Ponadto, w analizie uwzględniono wyniki z badania obserwacyjnego *Caffo 2015b*, pozwalające ocenić praktyczną skuteczność analizowanych technologii. Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊗ czas przeżycia całkowitego;
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊗ odpowiedź na leczenie:
 - ⊗ na podstawie oceny spadku stężenia PSA;
 - ⊗ na podstawie oceny tkanek miękkich.

Uwzględniono także profil bezpieczeństwa enzalutamidu stosowanego w ramach Programu Rozszerzonego Dostępu, przedstawiony w jednoramiennym badaniu *Joshua 2015*. W badaniu tym analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych możliwie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem (w tym ciężkich) oraz zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich).

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 13) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 14).

Tabela 13.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy		Badania RCT			Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej
		<i>AFFIRM</i>	<i>COU-AA-301*</i>	<i>Sun 2016</i>	<i>Caffo 2015b</i>	<i>Joshua 2015</i>
Skuteczność						
Przeżycie	Czas przeżycia całkowitego (OS)	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	Nie oceniano
	Częstość występowania zgonów	Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Nie oceniano w sposób analogiczny z badaniem <i>AFFIRM</i>	Nie oceniano w sposób analogiczny z badaniem <i>AFFIRM</i>	Nie oceniano	
Jakość życia	Oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P	Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Oceniano w czasie 20,2 m-ca	Nie oceniano	Nie oceniano	
	Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane			
	Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT	Oceniano w czasie 25 tyg.	Nie oceniano lub nie oceniano w okresie obserwacji zgodnym z badaniem <i>AFFIRM</i>	Oceniano w czasie 12,9 m-ca (populacja ITT)		
Progresja choroby	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	
	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, oceniany	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane	Nie oceniano		

	na podstawie badania radiograficznego (rPFS ³⁵)					
Odpowiedź na leczenie	Na podstawie oceny spadku stężenia PSA	Dane dychotomiczne	Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Oceniano w czasie 12,8 m-ca (populacja ITT) Oceniano w czasie 20,2 m-ca (analiza w podgrupach)	Oceniano w czasie 12,9 m-ca (populacja ITT)	Oceniano w czasie 6 m-cy**
		Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	Oceniano w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ+BSC) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa PLC+BSC)	Nie oceniano lub nie oceniano w okresie obserwacji zgodnym z badaniem <i>AFFIRM</i>	Nie oceniano	Nie oceniano
	Na podstawie oceny tkanek miękkich		Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Oceniano w czasie 12,8 m-ca	Oceniano w czasie 12,9 m-ca (populacja ITT)	Oceniano w czasie 6 m-cy**
	Na podstawie oceny jakości życia (kwestionariusz FACT-P)		Oceniano w czasie 14,4 m-ca	Nie oceniano lub nie oceniano w okresie obserwacji zgodnym z badaniem <i>AFFIRM</i>	Nie oceniano	Nie oceniano
Nasilenie bólu	Ocena bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P lub BPI-SF		Oceniano w czasie 13 tygodni	Nie oceniano lub nie oceniano w okresie obserwacji zgodnym z badaniem <i>AFFIRM</i>	Nie oceniano	Nie oceniano
	Progresja bólu oceniana za pomocą kwestionariusza BPI-SF		Oceniano w czasie 13 tygodni	Nie oceniano w okresie obserwacji zgodnym z badaniem <i>AFFIRM</i>	Nie oceniano w okresie obserwacji zgodnym z badaniem <i>AFFIRM</i> (12,9 m-ca)	

³⁵ ang. *radiographic Progression-Free Survival*, czas przeżycia wolnego od progresji oceniany na podstawie badania radiograficznego

	Zmiana w ocenie bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P lub BPI-SF	Oceniano w czasie 13 tygodni				
	Czas przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P	Oceniano, dane estymowane		Nie oceniano		
Zdarzenia kostne	Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych	Oceniano, dane estymowane	Oceniano, dane estymowane		Nie oceniano	
	Częstość występowania zdarzeń kostnych	Oceniano w czasie 12 m-cy (grupa ENZ+BSC) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa PLC+BSC)	Oceniano w czasie 12 m-cy	Nie oceniano	Nie oceniano	
Bezpieczeństwo						
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC	Oceniano w czasie do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni) w grupie ABI+BSC i do 4,6 m-ca (3,6 m-cy + 30 dni) w grupie PLC+BSC	Oceniano w czasie do 9 m-cy (8 m-cy + 30 dni) w grupie ABI+BSC i do 5,2 m-ca (4,2 m-ca + 30 dni) w grupie PLC+BSC	Nie oceniano	Oceniano w czasie 2,6 m-ca (okres leczenia)

*mogą być dostępne dane dla innego okresu obserwacji, na potrzeby porównania pośredniego przedstawiono dane dla najbardziej spójnego okresu obserwacji (większa homogeniczność okresów obserwacji);

**dotyczy III linii leczenia chorych, b/d dla okresu obserwacji dla II i IV linii leczenia

Tabela 14.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *AFFIRM*, *COU-AA-30*, *Sun 2016*, *Caffo 2015b* oraz *Joshua 2015*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas przeżycia całkowitego (OS)	<i>AFFIRM</i>	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT, dotyczących chorób nowotworowych [19], w związku z tym jest on istotny klinicznie. 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) [35]. 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.
	<i>Sun 2016</i>			
	<i>COU-AA-301</i>			
	<i>Caffo 2015b</i>	Czas od rozpoczęcia III linii leczenia do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny lub do chwili, gdy po raz ostatni było wiadomo, że chory żyje.		
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P	<i>AFFIRM</i>	Jakość życia oceniono za pomocą Kwestionariusza Pomiaru Jakości Życia FACT-P (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>). Kwestionariusz FACT-P jest wielowymiarowym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.	Wynik oceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego za pomocą kwestionariusza FACT-P jest klinicznie istotny. Minimalna istotna klinicznie różnica w kwestionariuszu wynosi: 2-5 dla części dotyczącej raka gruczołu krokowego
	<i>COU-AA-301</i>			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Kwestionariusz FACT-P składa się z 5 domen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ sprawność fizyczna (7 pytań, wynik 0-28); ⊗ funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (7 pytań, wynik 0-28); ⊗ ocena emocjonalna (6 pytań, wynik 0-24); ⊗ funkcjonowanie (7 pytań, wynik 0-28); ⊗ część dotycząca raka gruczołu krokowego (12 pytań, wynik 0-48) – FACT-G. <p>Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4. Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych grup oraz dla całego kwestionariusza łącznie.</p>		6-13 dla wyniku całkowitego [3].
	<i>AFFIRM</i>	<p>Poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, definiowano jako zwiększenie całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P o co najmniej 10 punktów w porównaniu do wartości początkowej.</p> <p>W przypadku poszczególnych domen kwestionariusza FACT-P jako poprawę wyniku definiowano zwiększenie wyniku o co najmniej 3 punkty.</p>		
	<i>COU-AA-301</i>	<p>Poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P dla wyniku całkowitego definiowano jako zwiększenie wyniku o co najmniej 10 punktów w porównaniu do wartości początkowej. W przypadku poszczególnych domen kwestionariusza FACT-P poprawę wyniku definiowano jako zwiększenie wyniku o co</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			najmniej 3 punkty w porównaniu do wartości początkowej.		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P		AFFIRM	Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia definiowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia spadku wyniku całkowitego kwestionariusza FACT-P o co najmniej 10 punktów w porównaniu do wartości początkowej lub do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, zależnie od tego które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze.	Im dłuższy czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia tym skuteczniejsze leczenie	Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
		COU-AA-301	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego pogorszenia jakości życia (w publikacji nie podano dokładniejszej definicji).		
Progresja choroby	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA	AFFIRM	<p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA to czas od randomizacji do wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA.</p> <p>Progresja była definiowana zgodnie z wytycznymi drugiej grupy roboczej ds. badań klinicznych nad rakiem gruczołu krokowego (ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2</i>)</p> <p>U chorych z obniżonym stężeniem PSA w 13. tygodniu badania, progresja PSA była definiowana jako wystąpienie co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i udokumentowanego całkowitego wzrostu o co najmniej 2 µg/l (2 ng/ml) ponad najniższą uzyskaną wartość, która została ponownie potwierdzona po co najmniej 3 tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny)</p> <p>U chorych, u których nie odnotowano spadku stężenia PSA w 13. tygodniu badania, data</p>	Im później wystąpiła progresja PSA, tym skuteczniejsze było leczenie.	<p>Progresja PSA (definiowana jako wzrost o co najmniej 25% powyżej punktu początkowego i całkowity wzrost o co najmniej 2 lub 5 ng/ml) wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy [25].</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby czy czasu leczenia.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>progresji PSA była definiowana jako data wystąpienia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i udokumentowanego całkowitego wzrostu o co najmniej 2 µg/l (2 ng/ml) ponad wartość początkową, która została ponownie potwierdzona po co najmniej 3 tygodniach (wyjątek: odnotowanie progresji PSA podczas ostatniej oceny)</p>		
		<i>Sun 2016</i>	<p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA mierzono od randomizacji do momentu wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA. Progresja była definiowana zgodnie z wytycznymi PSAWG.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		COU-AA-301	<p>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA mierzono od randomizacji do momentu wystąpienia progresji ocenianej za pomocą stężenia PSA. Progresja PSA była możliwa do określenia tylko u chorych, u których zastosowano co najmniej 3 cykle terapii. Nie uznawano za progresję choroby wzrostu stężenia PSA bez towarzyszącej progresji radiologicznej przez pierwsze 3 cykle.</p> <p>Do stwierdzenia progresji PSA wymagano stężenia PSA co najmniej 5 ng/ml, które wzrastało przez dwie kolejne wizyty, w odstępach co najmniej 2 tygodni. Jeżeli drugi pomiar był niższy niż pomiar przesiewowy, potrzebny był dodatkowy pomiar, aby udokumentować progresję choroby.</p> <p>Progresja PSA mogła być stwierdzona u chorych, u których nie nastąpił lub nastąpił spadek PSA.</p> <p>U chorych, u których nie nastąpił spadek stężenia PSA, progresja choroby była definiowana przez 25% wzrost stężenia PSA ponad wartość początkową i wzrost w całkowitym stężeniu PSA o co najmniej 5 ng/ml. Wzrost ten powinien zostać potwierdzony przez kolejny pomiar.</p> <p>U tych chorych, u których nastąpił spadek stężenia PSA, ale nie osiągnięto kryteriów odpowiedzi na leczenie, progresja choroby była definiowana jako 25% wzrost stężenia PSA ponad najniższą odnotowaną wartość, pod warunkiem że wzrost wynosił co najmniej 5 ng/ml i został potwierdzony.</p> <p>Progresja PSA u wszystkich chorych powinna zostać potwierdzona po co najmniej 4 tygodniach.</p>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS)		<i>Caffo 2015b</i>	PFS określano od chwili rozpoczęcia każdej z linii leczenia chorych.		
		<i>AFFIRM</i>	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych obiektywnych dowodów progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresja choroby była określana przy pomocy RECIST 1.1. [41] (narzędzia, służącego do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich) lub poprzez wystąpienie co najmniej dwóch zmian wykrytych podczas badania kości.</p> <p>Stwierdzenie progresji choroby podczas pierwszej zaplanowanej oceny w 13. tygodniu badania, wymagało potwierdzenia w obrazie RTG po co najmniej 6 tygodniach.</p>	Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, oceniany na podstawie radiografii, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na rak gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego skanowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [44]. W związku z tym rPFS wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby lub czasu leczenia.</p>
		<i>COU-AA-301</i>	<p>Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, ocenionej na podstawie radiografii lub zgonu. Progresja choroby była określana przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST (narzędzie, służące do oceny zmienionych chorobowo tkanek miękkich, modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmiany główne) lub poprzez obrazowanie kości (wystąpienie co najmniej dwóch zmian, potwierdzonych co najmniej 6 tygodni później wraz z wykryciem co najmniej jednej dodatkowej zmiany). Nie uwzględniano wyników dla chorych, u których nie zaobserwowano zmian lub chorych żyjących, których nie poddano ocenie na początku lub podczas badania.</p>		
		<i>Caffo 2015b</i>	PFS określano od chwili rozpoczęcia każdej z linii leczenia chorych.		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie	Na podstawie oceny spadku stężenia PSA	<i>AFFIRM</i>	Odnotowany spadek stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50% lub 90% (w badaniu przedstawiono oddzielnie wyniki dla obu wartości), potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach świadczył o odpowiedzi na leczenie. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie obrazuje odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie oceniona na podstawie spadku stężenia PSA o co najmniej 50%.	Spadek stężenia PSA świadczy o skuteczności leczenia.	Progresja PSA wpływa negatywnie na OS. Jest więc prawdopodobne, że spadek stężenia PSA może poprawiać rokowanie chorych [25]. W związku z tym spadek stężenia PSA może wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
		<i>Sun 2016</i>	Odpowiedź definiowano jako spadek stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50% zgodnie z wytycznymi PSAWG.		
		<i>COU-AA-301</i>	Częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako spadek stężenia PSA po zakończeniu leczenia o co najmniej 50% (spadek stężenia PSA musi być potwierdzony przez kolejny pomiar, wykonany podczas następnego zaplanowanego badania obrazowego (po trzech cyklach).		
		<i>Caffo 2015b</i>	Biochemiczną odpowiedź na leczenie definiowano, jako spadek stężenia PSA o co najmniej 50%.		
	Na podstawie oceny tkanek miękkich	<i>AFFIRM</i>	Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1. Tkanki miękkie zmienione chorobowo oceniano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, a następnie najlepsza całkowita odpowiedź tkanek miękkich była określana przy pomocy kryteriów RECIST 1.1. Odpowiedź na leczenie określano tylko u chorych z możliwymi do zmierzenia podczas badania	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 wpływa na istotne klinicznie punkty końcowe, ponieważ im mniejszy obszar jest objęty nowotworem (np. tylko gruczoł

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>przesiewowego zmienionymi chorobowo tkankami miękkimi (tj. u chorych, u których na podstawie kryteriów RECIST 1.1. wykryto co najmniej jedną zmianę podczas badania przesiewowego).</p> <p>Na podstawie kryteriów RECIST 1.1. wyniki chorych klasyfikowano do jednej z następujących grup: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, progresja choroby i odpowiedź obiektywna (całkowita lub częściowa).</p> <p>Wszystkie mierzalne zmiany nowotworowe (do 5 w ramach organu i 10 w obrębie organizmu), reprezentatywne dla wszystkich zajętych chorobowo miejsc, zostały uznane za zmiany główne. Pozostałe jako zmiany dodatkowe.</p> <p>Całkowita odpowiedź dla zmian głównych polegała na zaniku wszystkich tych zmian, natomiast dla dodatkowych oprócz zaniku wszystkich zmian dodatkowych, potrzebna była także normalizacja markerów nowotworowych.</p> <p>Częściowa odpowiedź dla zmian głównych polegała na co najmniej 20% redukcji sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym (punktem odniesienia była najmniejsza zmiana zarejestrowana od początku badania) [41].</p>		<p>krokowy), tym większe szanse wyleczenia, a więc dłuższy czas przeżycia [29].</p> <p>Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>Sun 2016</i>	<p>Oceny dokonywano przy pomocy zmodyfikowanych kryteriów RECIST (modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmiany główne).</p> <p>Na podstawie kryteriów RECIST wyniki chorych klasyfikowano do jednej z następujących grup: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, progresja choroby i odpowiedź obiektywna (całkowita lub częściowa).</p>		
		<i>COU-AA-301</i>	<p>Obiektywna odpowiedź tkanek miękkich (całkowita lub częściowa). Wszystkie mierzalne zmiany nowotworowe (do 5 w ramach organu i 10 w obrębie organizmu), reprezentatywne dla wszystkich zajętych chorobowo miejsc, zostały uznane za zmiany główne. Pozostałe jako zmiany dodatkowe.</p> <p>Całkowita odpowiedź dla zmian głównych polegała na zaniku wszystkich tych zmian, natomiast dla dodatkowych oprócz zaniku wszystkich zmian dodatkowych, potrzebna była dodatkowo normalizacja markerów nowotworowych.</p> <p>Częściowa odpowiedź dla zmian głównych polegała na co najmniej 30% redukcji sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym.</p>		
		<i>Caffo 2015b</i>	Obiektywną odpowiedź na leczenie określano zgodnie z kryteriami PCWG2 oraz kryteriami oceny odpowiedzi dla guzów litych.		
	Na podstawie oceny jakości życia	<i>AFFIRM</i>	<p>Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie jakości życia jest definiowana jako 10-punktowa* poprawa ogólnego wyniku dla jakości życia ocenianej w kwestionariuszu FACT-P, wyniki uzyskane na początku badania porównywano z dwoma kolejnymi</p>	Zwiększenie wyniku o 10 punktów* względem wartości początkowej oznacza odpowiedź na leczenie i świadczy o skuteczności leczenia.	Wynik oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą oceny jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza FACT-P jest klinicznie istotny.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			wynikami uzyskanymi w co najmniej 3 tyg. odstępach czasu po rozpoczęciu badania.		
Nasilenie bólu		<i>AFFIRM</i>	<p>Nasilenie bólu oceniano u chorych, u których na początku badania stwierdzono przerzuty do kości oraz ból związany z tymi przerzutami. Ocenę zmniejszenia nasilenia bólu przeprowadzano w 13. tygodniu badania.</p> <p>Zmniejszenie nasilenia bólu zdefiniowano jako co najmniej 30% redukcję w średniej ocenie nasilenia bólu w 13. tygodniu badania w porównaniu do stanu początkowego i jednocześnie zwiększenie dawki leków przeciwbólowych o mniej niż 30%.</p> <p>Chorzy zostali poproszeni o uzupełnianie 7-dniowego pamiętnika przed wizytą w 1. dniu i 13. tygodniu badania. Chorzy samodzielnie rejestrowali najsilniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin oraz notowali zastosowane przez nich leczenie przeciwbólowe. Poddano analizie chorych, którzy uzupełniali pamiętnik przez co najmniej 4 z 7 dni fazy wstępnej badania, u których początkowe nasilenie bólu było stałe (nie więcej niż 2-punktowa zmiana w dziennej ocenie bólu), którzy stosowali stałe leczenie przeciwbólowe (maksymalnie 30% wahań w przyjmowanym leczeniu analgetycznym) i których średnia ocena nasilenia bólu wynosiła co najmniej 4.</p> <p>Narzędzie do oceny nasilenia bólu stanowił kwestionariusz BPI-SF – część dotycząca oceny najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin. Nasilenie bólu oceniano w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból możliwy do wyobrażenia.</p>	Wystąpienie zmniejszenia nasilenia bólu świadczyło o skuteczności leczenia.	<p>Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [27], w związku z tym można wnioskować, że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie.</p> <p>Na podstawie badania <i>AFFIRM</i> stwierdzono, że ból o nasileniu od 4 do 10 wg BPI-SF jest istotny klinicznie.</p> <p>W badaniu <i>AFFIRM</i> oraz <i>COU-AA-301</i> odnaleziono informację, iż w badaniach nad skutecznością nowych leków przeciwbólowych spadek nasilenia bólu o co najmniej 30% lub 2-punktowy uznano za istotną klinicznie zmianę w kwestionariuszu BPI-SF.</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			Progresję bólu definiowano jako zwiększenie średniego wyniku oceny bólu w 13. tygodniu względem wartości początkowych		
		COU-AA-301	Zmniejszenie nasilenia bólu definiowano jako co najmniej 30% redukcję nasilenia bólu kwestionariusza BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>) – część dotycząca oceny najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin i jednocześnie nie zwiększenie dawki leków przeciwbólowych.		
Czas przeżycia wolnego od progresji bólu		AFFIRM	Czas przeżycia wolnego od progresji bólu definiowano, jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji bólu (np.. zwiększenie w porównaniu do wartości początkowej wyniku dla punktu: „I have pain” w kwestionariuszu FACT-P oraz potwierdzenie wzrostu wyniku na kolejnej wizycie po co najmniej 3 tygodniach).	Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby świadczyło o skuteczności leczenia.	Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Zdarzenia kostne	Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych	AFFIRM	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych. Zdarzenie kostne – radioterapia lub zabieg chirurgiczny na kościach, patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego.	Im później wystąpiło pierwsze zdarzenie kostne, tym skuteczniejsze było leczenie.	Zdarzenia kostne u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego źle rokują [33], w związku z czym wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od ciężkości choroby lub czasu leczenia.
		COU-AA-301	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych. Zdarzenie kostne – patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia paliatywna w leczeniu przerzutów do kości, zabieg chirurgiczny na kościach.		
	Częstość występowania zdarzeń kostnych	AFFIRM	Zdarzenia kostne w każdym z badań zostały zdefiniowane powyżej.	Wzrost liczby zdarzeń jest odwrotnie proporcjonalny do skuteczności stosowania danego leku.	
COU-AA-301					

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa	AFFIRM	<p>Bezpieczeństwo było analizowane od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki (w przypadku badania AFFIRM dodatkowo: lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii nowotworowej - w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze).</p> <p>TEAE (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>) – zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie lub do 30 dni od zakończenia leczenia lub które występowały przed leczeniem, ale w jego trakcie lub do 30 dni od jego zakończenia się nasiliły.</p> <p>Według Cochrane Handbook [24] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [14]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Sun 2016	<p>interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 (w badaniu AFFIRM)/3,0 (w badaniu COU-AA-301); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p>		
	COU-AA-301	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Joshua 2015	<p>Ciężkie zdarzenia niepożądane definiowano, jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, powodujące trwałe lub znaczne upośledzenie normalnych czynności życiowych, zdarzenia wymagające zastosowania lub wydłużające hospitalizację oraz inne istotne medycznie zdarzenia, objawy czy wyniki badań laboratoryjnych (chemicznych lub hematologicznych).</p> <p>Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych oceniano zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 4.03 zgodnie, z którymi 1. stopień oznacza zdarzenie o łagodnym stopniu nasilenia, zaś 5. stopień oznacza zdarzenie prowadzące do zgonu.</p> <p>W badaniu rozpatrywano zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 10% chorych.</p> <p>Zdarzenia szczególnego zainteresowania były to ukierunkowane zdarzenia medyczne określone na podstawie preferowanych terminów i standardowego słownika medycznego (MedDRA).</p>		

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

6.8.3. Ocena homogeniczności

W wyniku wieloetapowego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania randomizowane: *AFFIRM*, *COU-AA-301* i *Sun 2016*, które włączono do analizy. Na podstawie kryteriów włączenia do analizy wstępnie oceniono, iż zidentyfikowane badania mogą posłużyć do pośredniego porównania ENZ+BSC względem ABI+BSC.

Ocenę homogeniczności wykonano poddając szczegółowej ocenie parametry dotyczące populacji, interwencji, komparatora, punktów końcowych oraz metodyki. W przypadku punktów końcowych, wykonano ich dokładne porównanie między badaniami pod względem spójności definicji oraz spójności okresów obserwacji w jakich prezentowane były wyniki. Dokładne porównanie punktów końcowych wykonywano tylko w przypadku, gdy technicznie możliwe było wykonanie porównania pośredniego (dane z obydwu badań wyrażone w tych samych miarach). Nie poddawano więc szczegółowej ocenie punktu końcowego, który był oceniany w jednym z badań jako parametr ciągły a w drugim jako parametr dychotomiczny.

6.8.3.1. Badania *AFFIRM* i *COU-AA-301*

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

Z kolei część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. Jednak w przypadku OS, czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P oraz czasu

przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane na zbliżony okres obserwacji. Pomimo tego, że w obydwu badaniach zastosowano randomizację blokową, homogeniczność została obniżona (do średniej) ze względu na odmienne parametry służące stratyfikacji. Homogeniczność pozostałych parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką.

Analizie poddano także homogeniczność wyników dla grup kontrolnych z obydwu badań.

Punkty końcowe typu czas do zdarzenia

Porównując mediany czasu przeżycia całkowitego (także analiza wrażliwości i analiza w podgrupach) zaobserwowano niewielkie rozbieżności pomiędzy grupami PLC+BSC w badaniach *AFFIRM* oraz *COU-AA-301*. Stwierdzono tym samym, że wyniki dla grup kontrolnych są homogeniczne. W przypadku oceny jakości życia wykazano znaczne różnice w medianach czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w grupach PLC+BSC.

Natomiast w przypadku median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (także w podgrupach) różnice były duże – znacznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby obserwowano wśród chorych w grupie PLC+BSC w badaniu *COU-AA-301*. Można przypuszczać, iż jest to związane z tym, że w badaniu *COU-AA-301* wszyscy chorzy przyjmowali prednizon, co może mieć wpływ na wyniki leczenia. Największe rozbieżności odnotowano w przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA dla populacji ITT oraz w podgrupie chorych w wieku co najmniej 75 lat. W związku z tym można przypuszczać, że chorzy przyjmujący PLC+BSC w badaniu *AFFIRM* byli w gorszym stanie zdrowia, niż chorzy w badaniu *COU-AA-301*, chociaż dane populacyjne na to nie wskazują. Podobną zależność można zaobserwować w przypadku czasu wolnego od zdarzeń kostnych, co potwierdza przypuszczenie, że chorzy w badaniu *AFFIRM* byli bardziej obciążeni chorobą.

Dychotomiczne punkty końcowe

Dla tych punktów końcowych przeprowadzono obliczenia różnicy ryzyka wystąpienia danego zdarzenia w grupach PLC+BSC z obydwu badań. Statystycznie istotną różnicę między grupami odczytywano jako brak homogeniczności.

W przypadku oceny jakości życia wykazano brak homogeniczności między grupami BSC – analiza może być obarczona błędem z powodu rozbieżności w okresach obserwacji. Rozbieżności między grupami kontrolnymi odnotowano także dla częstości występowania zdarzeń kostnych i odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA.

W większości zdarzeń niepożądanych nie odnotowano rozbieżności między grupami kontrolnymi w analizowanych badaniach. W kilku przypadkach odnotowano jednak

rozbieżności, najniższą homogeniczność stwierdzono dla zdarzeń o nasileniu innym niż ciężkie, takich jak zmęczenie oraz ból kostny.

Szczegółowa ocena homogeniczności badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 15). Natomiast szczegółowa ocena homogeniczności wyników w grupach kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w kolejnej tabeli (Tabela 16).

Tabela 15.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

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

Populacja – dane demograficzne

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

Cecha	Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	AFFIRM		COU-AA-301					
	Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
Punkty końcowe	Czas przeżycia całkowitego (OS) – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Wysoka	
	Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P – definicje spójne, znaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu AFFIRM i 20,2 m-ca w badaniu COU-AA-301)				n/d	n/d	Średnia	
	Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Wysoka	
	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – nieznaczne różnice w definicjach (różnice dotyczą części definicji: w badaniu AFFIRM wymagano udokumentowanego całkowitego wzrostu o co najmniej 2 ng/ml ponad najniższą uzyskaną wartość, a w badaniu COU-AA-301 o co najmniej 5 ng/ml ponad wartość początkową lub najniższą uzyskaną wartość), dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Średnia	
	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) – nieznaczne różnice w definicjach (w badaniu AFFIRM progresję oceniano na podstawie kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu COU-AA-301 progresję oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST – modyfikacja polegała na uwzględnieniu węzłów chłonnych ≥ 2 cm jako zmiany główne), dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Średnia	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA – definicje spójne, nieznaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu AFFIRM i 12,8 m-ca w badaniu COU-AA-301)				n/d	n/d	Wysoka	

Cecha	Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	AFFIRM		COU-AA-301					
	Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
	<p>Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich – nieznaczne różnice w definicjach (w badaniu <i>AFFIRM</i>: częściową odpowiedź dla zmian głównych definiowano jako co najmniej 20% redukcję sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym - punktem odniesienia była najmniejsza zmiana zarejestrowana od początku badania, odpowiedź oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu <i>COU-AA-301</i> częściową odpowiedź dla zmian głównych definiowano jako co najmniej 30% redukcję sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym, odpowiedź oceniano za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST), nieznaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu <i>AFFIRM</i> i 12,8 m-ca w badaniu <i>COU-AA-301</i>)</p>				n/d	n/d	Średnia	
	<p>Nasilenie bólu – w badaniu <i>AFFIRM</i> oceniano po 13 tygodniach, natomiast w badaniu <i>COU-AA-301</i> po 12,8 miesiąca (znaczną rozbieżność)</p>				n/d	n/d	n/d (odstąpiono od porównania pośredniego)	
	<p>Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy</p>				n/d	n/d	Wysoka	
	<p>Częstość występowania zdarzeń kostnych – definicje spójne, okres obserwacji w pełni spójny</p>				n/d	n/d	Wysoka	
	<p>Profil bezpieczeństwa – nieznaczne różnice w definicjach (stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 4,0 w badaniu <i>AFFIRM</i> lub 3,0 w badaniu <i>COU-AA-301</i>), nieznaczne różnice w czasie raportowania zdarzeń (w obydwu badaniach zdarzenia analizowano od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki jednak w przypadku badania <i>AFFIRM</i> dodatkowo: lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii nowotworowej – w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze)</p>				n/d	n/d	Średnia	

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

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

Tabela 16.

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

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P						
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	36 (14,5)	248	87 (31,9)	273	-0,17 (-0,24; -0,10)	NIE
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, sprawność fizyczna (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	44 (16,7)	263	84 (28,5)	295	-0,12 (-0,19; -0,05)	NIE
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	61 (23,4)	261	64 (49,2)	130	-0,26 (-0,36; -0,16)	NIE
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, ocena emocjonalna (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	55 (21,2)	259	24 (38,7)	62	-0,17 (-0,31; -0,04)	NIE

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, funkcjonowanie (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	52 (20,2)	257	84 (33,7)	249	-0,14 (-0,21; -0,06)	NIE
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	65 (25,5)	255	101 (39,6)	255	-0,14 (-0,22; -0,06)	NIE
Odpowiedź na leczenie						
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 12,8 m-cy) Populacja ITT	5 (1,5)	330	22 (5,5)	398	-0,04 (-0,07; -0,01)	NIE
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: wiek < 75 r.ż.	5 (1,7)	295	14 (4,9)	286	-0,03 (-0,06; -0,003)	NIE
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 20,2 m-cy) Populacja: wiek ≥ 75 r.ż. ITT	1 (1,0)	104	9 (8,1)	111	-0,07 (-0,13; -0,02)	NIE

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>COU-AA-301</i> 12,8 m-cy) Populacja ITT	8 (3,8)	208	5 (2,8)	181	0,01 (-0,02; 0,05)	TAK
Zdarzenia kostne						
Zdarzenia kostne (okres obserwacji: 12 m-cy) Populacja ITT	188 (47,1)	399	159 (39,9)	398	0,07 (0,003; 0,14)	NIE
Zdarzenia niepożądane ogółem (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>COU-AA-301</i> 4,6 m-cy)						
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	390 (97,7)	399	390 (99,0)	394	-0,01 (-0,03; 0,01)	TAK
Zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia)	212 (53,1)	399	240 (60,9)	394	-0,08 (-0,15; -0,01)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	154 (38,6)	399	172 (43,7)	394	-0,05 (-0,12; 0,02)	TAK
Ciężkie zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia)	134 (33,6)	399	148 (37,6)	394	-0,04 (-0,11; 0,03)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	14 (3,5)	399	61 (15,5)	394	-0,12 (-0,16; -0,08)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>COU-AA-301</i> 4,6 m-cy)						
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	23 (5,8)	399	22 (5,6)	394	0,002 (-0,03; 0,03)	TAK
Ciężkie zakażenia dróg moczowych	5 (1,3)	399	4 (1,0)	394	0,002 (-0,01; 0,02)	TAK
Ciężkie zapalenie płuc	6 (1,5)	399	4 (1,0)	394	0,005 (-0,01; 0,02)	TAK
Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem	15 (3,8)	399	17 (4,3)	394	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK
Ciężka niedokrwistość	12 (3,0)	399	14 (3,6)	394	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Ciężkie zaburzenia układu nerwowego ogółem	33 (8,3)	399	34 (8,6)	394	-0,004 (-0,04; 0,04)	TAK
Ciężka ucisk rdzenia kręgowego	15 (3,8)	399	17 (4,3)	394	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK
Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	10 (2,5)	399	18 (4,6)	394	-0,02 (-0,05; 0,01)	TAK
Ciężka zatorowość płucna	4 (1,0)	399	10 (2,5)	394	-0,02 (-0,03; 0,003)	TAK
Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit ogółem	22 (5,5)	399	26 (6,6)	394	-0,01 (-0,04; 0,02)	TAK
Ciężkie wymioty	8 (2,0)	399	9 (2,3)	394	-0,003 (-0,02; 0,02)	TAK
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem	17 (4,3)	399	39 (9,9)	394	-0,06 (-0,09; -0,02)	NIE
Ciężki ból kostny	4 (1,0)	399	13 (3,3)	394	-0,02 (-0,04; -0,003)	NIE
Ciężki ból pleców	7 (1,8)	399	11 (2,8)	394	-0,01 (-0,03; 0,01)	TAK
Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	23 (5,8)	399	26 (6,6)	394	-0,01 (-0,04; 0,03)	TAK
Ciężki krwimocz	5 (1,3)	399	11 (2,8)	394	-0,02 (-0,03; 0,004)	TAK
Ciężkie zatrzymanie moczu	8 (2,0)	399	5 (1,3)	394	0,01 (-0,01; 0,03)	TAK
Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	25 (6,3)	399	30 (7,6)	394	-0,01 (-0,05; 0,02)	TAK
Ciężka gorączka	5 (1,3)	399	9 (2,3)	394	-0,01 (-0,03; 0,01)	TAK
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA inne niż ciężkie (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>COU-AA-301</i> 4,6 m-cy)						
Zakażenia dróg moczowych	28 (7,0)	399	29 (7,4)	394	-0,003 (-0,04; 0,03)	TAK
Niedokrwistość	76 (19,0)	399	110 (27,9)	394	-0,09 (-0,15; -0,03)	NIE
Nadciśnienie	11 (2,8)	399	32 (8,1)	394	-0,05 (-0,09; -0,02)	NIE
Duszność	39 (9,8)	399	49 (12,4)	394	-0,03 (-0,07; 0,02)	TAK
Biegunka	70 (17,5)	399	58 (14,7)	394	0,03 (-0,02; 0,08)	TAK

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>COU-AA-301</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Biegunka (minimum 3. stopień nasilenia)	1 (0,3)	399	5 (1,3)	394	-0,01 (-0,02; 0,002)	TAK
Ból brzucha	23 (5,8)	399	47 (11,9)	394	-0,06 (-0,10; -0,02)	NIE
Nudności	167 (41,9)	399	130 (33,0)	394	0,09 (0,02; 0,16)	NIE
Wymioty	88 (22,1)	399	101 (25,6)	394	-0,04 (-0,10; 0,02)	TAK
Zaparcia	110 (27,6)	399	126 (32,0)	394	-0,04 (-0,11; 0,02)	TAK
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	6 (1,5)	399	35 (8,9)	394	-0,07 (-0,10; -0,04)	NIE
Zaburzenia funkcjonowania wątroby (minimum 3. stopień nasilenia)	3 (0,8)	399	14 (3,6)	394	-0,03 (-0,05; -0,01)	NIE
Artralgia	69 (17,3)	399	95 (24,1)	394	-0,07 (-0,12; -0,01)	NIE
Ból kończyn	65 (16,3)	399	82 (20,8)	394	-0,05 (-0,10; 0,01)	TAK
Ból kostny	61 (15,3)	399	117 (29,7)	394	-0,14 (-0,20; -0,09)	NIE
Ból pleców	96 (24,1)	399	141 (35,8)	394	-0,12 (-0,18; -0,05)	NIE
Krwimocz	18 (4,5)	399	34 (8,6)	394	-0,04 (-0,08; -0,01)	NIE
Gorączka	28 (7,0)	399	36 (9,1)	394	-0,02 (-0,06; 0,02)	TAK
Obrzęk obwodowy	53 (13,3)	399	75 (19,0)	394	-0,06 (-0,11; -0,01)	NIE
Oslabienie	67 (16,8)	399	54 (13,7)	394	0,03 (-0,02; 0,08)	TAK
Zmęczenie	116 (29,1)	399	174 (44,2)	394	-0,15 (-0,22; -0,08)	NIE
Zmęczenie (minimum 3. stopień nasilenia)	29 (7,3)	399	41 (10,4)	394	-0,03 (-0,07; 0,01)	TAK

6.8.3.2. Badania *AFFIRM* i *Sun 2016*

Homogeniczność badań *AFFIRM* i *Sun 2016* oceniono jako niską. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w przypadku większości wspólnych parametrów demograficznych, nasuwa się więc wniosek, iż analizowane grupy z obydwu badań nie cechują się wysoką homogenicznością. Należy także zauważyć, że w badaniu *Sun 2016* uczestniczyli chorzy wyłącznie rasy azjatyckiej i pomimo tego, iż nie odnaleziono wiarygodnych dowodów na to, że w rozpatrywanej populacji rasa ma wpływ na wyniki leczenia – badanie to należy traktować z ostrożnością.

Wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest całkowicie spójna, dlatego homogeniczność oceniono jako średnią. W badaniu *AFFIRM* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę a dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania. Z kolei w badaniu *Sun 2016*, analogicznie jak w badaniu *COU-AA-301* chorzy stosowali prednizon w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę.

Należy zaznaczyć, że w badaniu *Sun 2016* moc testu statystycznego określana była dla punktu końcowego PFS, natomiast w badaniu *AFFIRM* dla OS, co znacznie obniża homogeniczność tych badań.

Z kolei część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. Jednak w przypadku OS homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane na zbliżony okres obserwacji. W obydwu badaniach zastosowano randomizację blokową, jednak homogeniczność została obniżona (do średniej) ze względu na różnice w stratyfikacji (w publikacji badania *Sun 2016* brak informacji o stratyfikacji). Homogeniczność obniżono także ze względu na rozbieżności pod względem oceny w skali Jadad oraz liczby ośrodków w których przeprowadzono badania.

Analizie poddano także homogeniczność wyników dla grup kontrolnych z obydwu badań.

Punkty końcowe typu czas do zdarzenia

Dla czasu przeżycia całkowitego w badaniu *Sun 2016* mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup. Natomiast w badaniu *AFFIRM* mediana wynosiła 13,3 m-ca w grupie PLC+BSC (przy 576 zgonach). Uznano, że wyniki dla grup kontrolnych nie są homogeniczne.

Natomiast w przypadku median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby różnice były niewielkie. Należy jednak pamiętać, że w badaniu *Sun 2016* wszyscy chorzy przyjmowali prednizon, co może mieć wpływ na wyniki leczenia.

Dychotomiczne punkty końcowe

Dla tych punktów końcowych przeprowadzono obliczenia różnicy ryzyka wystąpienia danego zdarzenia w grupach PLC+BSC z obydwu badań. Statystycznie istotną różnicę między grupami odczytywano jako brak homogeniczności.

Rozbieżności między grupami kontrolnymi odnotowano dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA, jednak nie w przypadku odpowiedzi na leczenie na podstawie tkanek miękkich.

W przypadku połowy zdarzeń niepożądanych odnotowano rozbieżności między grupami kontrolnymi w analizowanych badaniach.

Ze względu na niski stopień homogeniczności między tymi badaniami zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego tych badań jedynie jako analiza wrażliwości.

Szczegółowa ocena homogeniczności badań *AFFIRM* i *Sun 2016* została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 17). Natomiast szczegółowa ocena homogeniczności wyników w grupach kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w kolejnej tabeli (Tabela 18).

Tabela 17.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań AFFIRM i Sun 2016

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne	
		AFFIRM		Sun 2016						
		Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	800	399	143	71	n/d	n/d	NIE	NIE	
	Wiek mediana (zakres) [lata]	69 (41-92)	69 (49-89)	68,2 (8,30)*	67,7 (7,75)*	n/d	n/d	TAK	TAK	
	Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	360 (49,6)	175 (47,6)	40 (35,7)**	16 (28,1)**	0,09 (-0,002; 0,19)	0,16 (0,03; 0,28)	TAK	NIE
		>7	366 (50,4)	193 (52,4)	72 (64,3)**	41 (71,9)**	-0,19 (-0,28; -0,09)	-0,24 (-0,36; -0,11)	NIE	NIE
	Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	730 (91,3)	367 (92,0)	131 (91,6)	66 (93,0)	-0,004 (-0,05; 0,05)	-0,01 (-0,07; 0,06)	TAK	TAK
		2	70 (8,8)	32 (8,0)	12 (8,4)	5 (7,0)	0,004 (-0,05; 0,05)	0,01 (-0,06; 0,07)	TAK	TAK
	Wcześniejsze leczenie, n (%)	Operacje	531 (66,4)	243 (60,9)	38 (26,6)	20 (28,2)	0,40 (0,32; 0,48)	0,33 (0,21; 0,44)	NIE	NIE
		Radioterapia	571 (71,4)	287 (71,9)	62 (43,4)	30 (42,3)	0,28 (0,19; 0,37)	0,30 (0,17; 0,42)	NIE	NIE
	Zasięg choroby, n (%)	Kości	735 (92,2)	364 (91,5)	136 (95,1)	67 (94,4)	-0,03 (-0,07; 0,01)	-0,03 (-0,09; 0,03)	TAK	TAK
		Węzły chłonne	442 (55,8)	219 (55,0)	35 (24,5)	18 (25,4)	0,31 (0,23; 0,39)	0,30 (0,18; 0,41)	NIE	NIE
		Płuca	122 (15,4)	59 (14,8)	12 (8,4)	9 (12,7)	0,07 (0,02; 0,12)	0,02 (-0,06; 0,11)	NIE	TAK
		Wątroba	92 (11,6)	34 (8,5)	5 (3,5)	2 (2,8)	0,08 (0,04; 0,12)	0,06 (0,01; 0,10)	NIE	NIE

Cecha			Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
			AFFIRM		Sun 2016					
			Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
Progresja choroby, n (%)	Tylko progresja PSA	326 (41,0)	164 (41,2)	128 (89,5)	70 (98,6)	-0,49 (-0,55; -0,43)	-0,57 (-0,63; -0,52)	NIE	NIE	
	Radiograficzna ogółem	470 (59,0)	234 (58,8)	15 (10,5)	1 (1,4)	0,48 (0,42; 0,54)	0,57 (0,52; 0,63)	NIE	NIE	
Interwencja oraz komparator			ENZ 160 mg/dobę p.o. (kapsułki, raz dziennie 4 kapsułki)	BSC p.o. (PLC, kapsułki, raz dziennie 4 kapsułki)	ABI 1 g/dobę p.o. (raz dziennie)	BSC p.o. (PLC, raz dziennie)	n/d	n/d	n/d	Średnia
			Dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów 5 mg p.o. 2 x na dobę; dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.		Chorzy stosowali prednizon 5 mg p.o. 2 x na dobę.					
Punkty końcowe			Czas przeżycia całkowitego (OS) – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Wysoka	
			Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – nieznaczne różnice w definicjach (różnice dotyczą części definicji: w badaniu <i>AFFIRM</i> progresję definiowano zgodnie z wytycznymi PCCTWG2 zaś z w badaniu <i>Sun 2016</i> zgodnie z kryteriami PSAWG), dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Średnia	
			Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA – definicje spójne, nieznaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu <i>AFFIRM</i> i 12,9 m-ca w badaniu <i>Sun 2016</i>)				n/d	n/d	Wysoka	

Cecha	Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	AFFIRM		Sun 2016					
	Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
	<p>Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich – nieznaczne różnice w definicjach (w badaniu <i>AFFIRM</i>: częściową odpowiedź dla zmian głównych definiowano jako co najmniej 20% redukcję sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym - punktem odniesienia była najmniejsza zmiana zarejestrowana od początku badania, odpowiedź oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1., natomiast w badaniu <i>Sun 2016</i> (symulujące badanie <i>COU-AA-301</i>) częściową odpowiedź dla zmian głównych definiowano jako co najmniej 30% redukcję sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym, odpowiedź oceniano za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST), nieznaczna rozbieżność w okresach obserwacji (14,4 m-ca w badaniu <i>AFFIRM</i> i 12,9 m-ca w badaniu <i>Sun 2016</i>)</p>				n/d	n/d	Średnia	
	<p>Nasilenie bólu – w badaniu <i>AFFIRM</i> oceniano po 13 tygodniach, natomiast w badaniu <i>Sun 2016</i> po 12,9 miesiąca (znaczną rozbieżność)</p>				n/d	n/d	n/d (odstąpiono od porównania pośredniego)	
	<p>Profil bezpieczeństwa – w badaniu <i>AFFIRM</i> stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE wersja 4,0. Zdarzenia analizowano od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki lub do momentu rozpoczęcia innej systemowej terapii nowotworowej – w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. W badaniu <i>Sun 2016</i> nie przedstawiono informacji według jakich kryteriów definiowano stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz nie zdefiniowano czasu raportowania zdarzeń. Można jednak przypuszczać, iż kryteria i czas raportowania zdarzeń niepożądanych są spójne z badaniem <i>COU-AA-301</i> z uwagi na fakt, iż jest to badanie pomostowe. Prawdopodobnie więc, w badaniu <i>Sun 2016</i> stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE 3,0, a zdarzenia analizowano od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki.</p>				n/d	n/d	Średnia	

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		AFFIRM		Sun 2016					
		Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, randomizacja blokowa (chorzy przydzielani do 2 grup ENZ+BSC vs PLC+BSC (2:1)), wykonana za pomocą IVRS (ang. <i>Interactive Voice Recognition System</i> , interaktywny system rozpoznania mowy) ze stratyfikacją wg: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniku w skali sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>: 0 lub 1 vs 2); ⊗ nasilenia bólu w kwestionariuszu BPI-SF: 0-3 vs 4-10. 		Tak, chorych poddawano randomizacji blokowej w stosunku 2:1 (ABI+BSC vs PLC+BSC) za pomocą systemu IVRS/IWRS.		n/d	n/d	Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	
	Liczba ośrodków	156 (15 krajów)		22 (Chiny)		n/d	n/d	Średnia	
	Ocena w skali Jadad	5/5		4/5		n/d	n/d	Średnia	

*wynik jako średnia (SD), **dane przedstawiono dla N=112 chorych w grupie badanej i N=57 chorych w grupie kontrolnej

Tabela 18.

Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań *AFFIRM* oraz *Sun 2016*

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>Sun 2016</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź na leczenie						
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>Sun 2016</i> 12,9 m-cy) Populacja ITT	5 (1,5)	330	13 (18,3)	71	-0,17 (-0,26; -0,08)	NIE
Odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>Sun 2016</i> 12,9 m-cy) Populacja ITT	8 (3,8)	208	1 (4,2)	24	-0,003 (-0,09; 0,08)	TAK
Zdarzenia niepożądane ogółem (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>Sun 2016</i> prawdopodobnie 5,2 m-ca*)						
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	390 (97,7)	399	66 (93,0)	71	0,05 (-0,01; 0,11)	TAK
Zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia)	212 (53,1)	399	20 (28,2)	71	0,25 (0,13; 0,37)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	154 (38,6)	399	14 (19,7)	71	0,19 (0,08; 0,29)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	14 (3,5)	399	9 (12,7)	71	-0,09 (-0,17; -0,01)	NIE
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, badanie <i>Sun 2016</i> prawdopodobnie 5,2 m-ca*)						
Zakażenia dróg moczowych	28 (7,0)	399	6 (8,5)	71	-0,01 (-0,08; 0,06)	TAK

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Badanie <i>Sun 2016</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Niedokrwistość	76 (19,0)	399	16 (22,5)	71	-0,03 (-0,14; 0,07)	TAK
Nadciśnienie	11 (2,8)	399	9 (12,7)	71	-0,10 (-0,18; -0,02)	NIE
Artralgia	69 (17,3)	399	5 (7,0)	71	0,10 (0,03; 0,17)	NIE
Ból kończyn	65 (16,3)	399	10 (14,1)	71	0,02 (-0,07; 0,11)	TAK
Ból kostny	61 (15,3)	399	15 (21,1)	71	-0,06 (-0,16; 0,04)	TAK
Ból pleców	96 (24,1)	399	9 (12,7)	71	0,11 (0,03; 0,20)	NIE
Obrzęk obwodowy	53 (13,3)	399	8 (11,3)	71	0,02 (-0,06; 0,10)	TAK

*w publikacji nie podano czasu w jakim raportowano zdarzenia niepożądane, jednak na podstawie informacji, iż jest to badanie symulujące badanie COU-AA-301 przyjęto iż zdarzenia niepożądane raportowano w czasie okresu leczenia + 30 dni; okres raportowania przeliczono z tygodni na miesiące, w publikacji podano 16,9 tygodnia

6.8.3.3. Badania *COU-AA-301* i *Sun 2016*

Homogeniczność badań *COU-AA-301* i *Sun 2016* oceniono jako niską. Nie odnotowano znaczących statystycznie różnic w przypadku większości wspólnych parametrów demograficznych, można więc wnioskować, iż zestawiane populacje chorych są homogeniczne, jednak należy pamiętać że w badaniu *Sun 2016* uczestniczyli chorzy wyłącznie rasy azjatyckiej. Interwencja i komparator są spójne.

Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. W przypadku OS oraz odpowiedzi na leczenie wykazano wysoką homogeniczność. Pomimo tego, że w obydwu badaniach zastosowano randomizację blokową, homogeniczność została obniżona (do średniej) ze względu na różnice w stratyfikacji (w publikacji badania *Sun 2016* brak informacji o stratyfikacji). Stwierdzono rozbieżności także pod względem liczby ośrodków i oceny w skali Jadad.

Należy także zaznaczyć, że w badaniu *Sun 2016* moc testu statystycznego określana była dla PFS, natomiast w badaniu *COU-AA-301* dla OS, co znacznie obniża homogeniczność tych badań.

Analizie poddano homogeniczność wyników dla grup kontrolnych pochodzących z badania *AFFIRM* i metaanalizy z obydwu badań (*COU-AA-301* i *Sun 2016*).

Punkty końcowe typu czas do zdarzenia

Dla czasu przeżycia całkowitego w badaniu *Sun 2016* mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup. Natomiast w badaniu *COU-AA-301* mediana wynosiła 11,2 m-ca w grupie PLC+BSC. Uznano, że wyniki dla grup kontrolnych nie są homogeniczne.

Natomiast w przypadku median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby różnice były znaczne, wyniki te także uznano za niehomogeniczne.

Dychotomiczne punkty końcowe

Dla tych punktów końcowych przeprowadzono obliczenia różnicy ryzyka wystąpienia danego zdarzenia w grupach PLC+BSC z badania *AFFIRM* i metaanalizy obydwu badań. Statystycznie istotną różnicę między grupami odczytywano jako brak homogeniczności.

Rozbieżności między grupami kontrolnymi odnotowano dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA, jednak nie w przypadku odpowiedzi na leczenie na podstawie tkanek miękkich.

W przypadku połowy zdarzeń niepożądanych odnotowano rozbieżności między grupami kontrolnymi.

Ze względu na niski stopień homogeniczności między tymi badaniami zdecydowano o włączeniu badania *Sun 2016* do metaanalizy z badaniem *COU-AA-301* jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Szczegółowa ocena homogeniczności badań *AFFIRM* i metaanalizy badań *COU-AA-301* i *Sun 2016* została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 19). Natomiast szczegółowa ocena homogeniczności wyników w grupach kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w kolejnej tabeli (Tabela 20).

Tabela 19.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań COU-AA-301 i Sun 2016

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		COU-AA-301		Sun 2016					
		Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa badana (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
Liczba chorych		797	398	143	71	n/d	n/d	NIE	NIE
Wiek mediana (zakres) [lata]		69 (42-95)	69 (39-90)	68,2 (8,30)*	67,7 (7,75)*	n/d	n/d	TAK	TAK
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	341 (48,9)**	161 (46,0)**	40 (35,7)***	16 (28,1)***	0,13 (0,04; 0,23)	0,18 (0,05; 0,31)	NIE	NIE
	≥8	356 (51,1)**	189 (54,0)**	72 (64,3)***	41 (71,9)***	-0,13 (-0,23; -0,04)	-0,18 (-0,31; -0,05)	NIE	NIE
Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	715 (89,7)	353 (88,7)	131 (91,6)	66 (93,0)	-0,02 (-0,07; 0,03)	-0,04 (-0,11; 0,02)	TAK	TAK
	2	82 (10,3)	45 (11,3)	12 (8,4)	5 (7,0)	0,02 (-0,03; 0,07)	0,04 (-0,02; 0,11)	TAK	TAK
Nasilenie bólu, na podstawie kwestionariusza BPI-SF, mediana (zakres)		3,0 (0; 10)^	3,0 (0; 10)^	3,09 (2,742)*	2,49 (2,596)*	n/d	n/d	TAK	NIE
Wcześniejsze leczenie choroby nowotworowej, n (%)	Operacja	429 (53,8)	193 (48,5)	38 (26,6)	20 (28,2)	0,27 (0,19; 0,35)	0,20 (0,09; 0,32)	NIE	NIE
	Radioterapia	570 (71,5)	285 (71,6)	62 (43,4)	30 (42,3)	0,28 (0,19; 0,37)	0,29 (0,17; 0,42)	NIE	NIE
	Leczenie hormonalne	796 (99,9)	396 (99,5)	143 (100,0)	71 (100,0)	-0,001 (-0,01; 0,01)	-0,01 (-0,03; 0,02)	TAK	TAK
	Inne, w tym chemioterapia	797 (100,0)	398 (100)	143 (100,0)	71 (100,0)	0,00 (-0,01; 0,01)	0,00 (-0,02; 0,02)	TAK	TAK
Zasięg choroby, n (%)	Płuca	103 (12,9)	45 (11,3)	12 (8,4)	9 (12,7)	0,05 (-0,01; 0,10)	-0,01 (-0,10; 0,07)	TAK	TAK

Populacja – dane demograficzne

Cecha			Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
			COU-AA-301		Sun 2016					
			Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa badana (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
	Tkanki gruczołu krokowego	60 (7,5)	23 (5,8)	5 (3,5)	5 (7,0)	0,04 (0,01; 0,08)	-0,01 (-0,08; 0,05)	NIE	TAK	
	Inne trzewia	46 (5,8)	21 (5,3)	9 (6,3)	2 (2,8)	-0,01 (-0,05; 0,04)	0,02 (-0,02; 0,07)	TAK	TAK	
	Inne	40 (5,0)	20 (5,0)	5 (3,5)	1 (1,4)	0,02 (-0,02; 0,05)	0,04 (0,001; 0,07)	TAK	NIE	
Interwencja oraz komparator		ABI 1 g/dobę p.o. (raz dziennie 4 tabletki)	BSC p.o. (PLC, raz dziennie 4 tabletki)	ABI 1 g/dobę p.o. (raz dziennie)	BSC p.o. (PLC, raz dziennie)	n/d	n/d	n/d	Wysoka	
		Chorzy stosowali prednizon 5 mg p.o. 2 x na dobę; dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (konieczne u chorych, którzy nie przeszli orchiektomii), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu.		Chorzy stosowali prednizon 5 mg p.o. 2 x na dobę.						

Cecha	Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
	COU-AA-301		Sun 2016					
	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa badana (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
Punkty końcowe	Czas przeżycia całkowitego (OS) – definicje spójne, dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Wysoka	
	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – nieznaczne różnice w definicjach (w badaniu <i>Sun 2016</i> zgodnie z kryteriami PSAWG, w badaniu <i>COU-AA-301</i> do stwierdzenia progresji PSA wymagano stężenia PSA co najmniej 5 ng/ml, które wzrastało przez dwie kolejne wizyty, w odstępach co najmniej 2 tygodni), dane estymowane na około 20 m-cy				n/d	n/d	Średnia	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA – definicje i okresy obserwacji spójne (12,8 m-ca w badaniu <i>COU-AA-301</i> i 12,9 m-ca w badaniu <i>Sun 2016</i>)				n/d	n/d	Wysoka	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich – definicje i okresy obserwacji spójne (12,8 m-ca w badaniu <i>COU-AA-301</i> i 12,9 m-ca w badaniu <i>Sun 2016</i>)				n/d	n/d	Wysoka	
	Profil bezpieczeństwa – w badaniu <i>COU-AA-301</i> stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE 3,0. Zdarzenia analizowano od pierwszej dawki badanego leku do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki. W badaniu <i>Sun 2016</i> nie przedstawiono informacji, według jakich kryteriów definiowano stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych oraz nie zdefiniowano czasu raportowania zdarzeń. Można jednak przypuszczać, iż kryteria i czas raportowania zdarzeń niepożądanych są spójne z badaniem <i>COU-AA-301</i> z uwagi na fakt, iż jest to badanie pomostowe symulujące badanie <i>COU-AA-301</i> .				n/d	n/d	Średnia	

Cecha		Porównywane badania				RD/Różnica median (95% CI) Grupy badane	RD/Różnica median (95% CI) Grupy kontrolne	Homogeniczność Grupy badane	Homogeniczność Grupy kontrolne
		COU-AA-301		Sun 2016					
		Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa badana (PLC+BSC)	Grupa badana (ABI+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)				
Metodyka badania	Randomizacja	Tak, chorych poddawano randomizacji blokowej 2:1 (ABI+BSC vs PLC+BSC) za pomocą systemu IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i> , interaktywny system internetowy) ze stratyfikacją wg: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniku w skali sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2); ⊗ nasilenia bólu w kwestionariuszu BPI-SF (0-3 vs 4-10); ⊗ liczba cykli chemioterapii (1 vs 2); ⊗ rodzaju dowodu progresji raka gruczołu krokowego (tylko wzrost stężenia PSA vs progresja choroby ustalona metodą radiograficzną). 		Tak, chorych poddawano randomizacji blokowej w stosunku 2:1 (ABI+BSC vs PLC+BSC) za pomocą systemu IWRS/IWRS.		n/d	n/d	Średnia	
	Zaslepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		n/d	n/d	Wysoka	
	Liczba ośrodków	147 (13 krajów)		22 (Chiny)		n/d	n/d	Średnia	
	Ocena w skali Jadad	5/5		4/5		n/d	n/d	Średnia	

*wynik jako średnia SD

**wynik dla N=697 i dla N=350 odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej

***dane przedstawiono dla N=112 chorych w grupie badanej i N=57 chorych w grupie kontrolnej

^wynik dla N=792

^^ wynik dla N=394

Tabela 20.

Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań *AFFIRM* oraz metaanalizy badań *COU-AA-301* i *Sun 2016*

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Metaanaliza badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Odpowiedź na leczenie						
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, metaanaliza badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i> uśredniony około 12,9 m-ca) Populacja ITT	5 (1,5)	330	35 (7,5)	469	-0,06 (-0,09; -0,03)	NIE
Odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 14,4 m-cy, badanie <i>Sun 2016</i> 12,9 m-cy) Populacja ITT	8 (3,8)	208	6 (2,9)	205	0,01 (-0,03; 0,04)	TAK
Zdarzenia niepożądane ogółem (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, metaanaliza badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i> uśredniony 4,9 m-ca)						
Zdarzenia niepożądane (ogółem)	390 (97,7)	399	456 (98,1)	465	-0,003 (-0,02; 0,02)	TAK
Zdarzenia niepożądane (minimum 3. stopień nasilenia)	212 (53,1)	399	410 (88,2)	465	-0,35 (-0,41; -0,29)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane	154 (38,6)	399	186 (40,0)	465	-0,01 (-0,08; 0,05)	TAK
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	14 (3,5)	399	70 (15,1)	465	-0,12 (-0,15; -0,08)	NIE

Punkt końcowy okres obserwacji	Badanie <i>AFFIRM</i>		Metaanaliza badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>		RD (95% CI)	Homogeniczność
	PLC+BSC		PLC+BSC			
	n (%)	N	n (%)	N		
Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji MedDRA (okres obserwacji: badanie <i>AFFIRM</i> 4 m-ce, metaanaliza badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i> uśredniony 4,9 m-ca)						
Zakażenia dróg moczowych	28 (7,0)	399	35 (7,5)	465	-0,01 (-0,04; 0,03)	TAK
Niedokrwistość	76 (19,0)	399	126 (27,1)	465	-0,08 (-0,14; -0,02)	NIE
Nadciśnienie	11 (2,8)	399	41 (8,8)	465	-0,06 (-0,09; -0,03)	NIE
Artralgia	69 (17,3)	399	100 (21,5)	465	-0,04 (-0,09; 0,01)	TAK
Ból kończyn	65 (16,3)	399	92 (19,8)	465	-0,03 (-0,09; 0,02)	TAK
Ból kostny	61 (15,3)	399	132 (28,4)	465	-0,13 (-0,19; -0,08)	NIE
Ból pleców	96 (24,1)	399	150 (32,3)	465	-0,08 (-0,14; -0,02)	NIE
Obrzęk obwodowy	53 (13,3)	399	83 (17,8)	465	-0,05 (-0,09; 0,003)	TAK

6.8.4. Ocena w skali GRADE

Skuteczność

Jakość danych z badania *AFFIRM* oceniono jako wysoką, badanie jest randomizowane, podwójnie zaślepienie, metodyka badania jest szczegółowo opisana i nie budzi zastrzeżeń, nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych jest udokumentowana.

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

Ze względu na nieznaczne rozbieżności w definicjach, niewielką niespójność w okresie raportowania ocenianych punktów końcowych oraz różnice w liczebności grup badanych i kontrolnych, homogeniczność badań *AFFIRM* i *Sun 2016* (porównanie pośrednie) oraz *COU-AA-301* i *Sun 2016* (metaanaliza) została oceniona jako bardzo niska (szczegóły oceny znajdują się w rozdziale powyżej. Ocena jakości danych uzyskanych w wyniku porównania pośredniego wykonanego z uwzględnieniem badania *Sun 2016* została zatem obniżona do bardzo niskiej, czyli o dwa punkty, pomimo, iż metodyka badania *Sun 2016* nie budzi znacznych zastrzeżeń.

Jakość danych z badania *Caffo 2015b*, powinna być oceniona jako niska (badanie obserwacyjne). Jednak z uwagi na sekwencyjne przyjmowanie leków i możliwość rozwoju oporności krzyżowej u chorych uczestniczących w badaniu, a także ze względu na nieliczną

grupę chorych oraz skrzyżowaną metodykę badania, obniżono jakość danych z badania *Caffo 2015b* do bardzo niskiej.

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

Bezpieczeństwo

Jak już opisano powyżej, jakość danych z badania *AFFIRM* oceniono jako wysoką, z kolei jakość danych uzyskanych w wyniku porównania pośredniego oceniono jako niską (ze względu na rozbieżności w definicjach oraz nieznaczną niespójność w okresie raportowania zdarzeń niepożądanych).

Jakość danych z badań *Sun 2016* i *Joshua 2015* została oceniona jako bardzo niska, (wyjaśnienie powyżej).

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

6.9. Analiza statystyczna

W analizie przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ENZ+BSC vs PLC+BSC na podstawie badania *AFFIRM* w celu umożliwienia przejrzystego porównania pośredniego z wybranym komparatorem (ABI) z wykorzystaniem badania *COU-AA-301*.

W badaniu *AFFIRM* podczas oceny średniej zmiany w wyniku kwestionariusza FACT³⁶ autorzy publikacji wykorzystali 3 modele analizy danych:

- ⊗ MMRM (ang. *mixed model repeated measures*) – analiza kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym

Model zawiera efekty stałe oraz losowe. Za efekty losowe przyjęto chorego oraz błąd, zmienna zależna to średnia zmiana w kwestionariuszu, a efekty stałe to: grupa chorych przyjmujących ENZ+BSC lub PLC+BSC, wartości początkowe: ECOG (0-1 lub 2), średnie nasilenie bólu (<4 lub ≥4 w BPI-SF³⁷, pytanie 3.), nasilenie zmęczenia (<7 lub ≥7 w BFI, pytanie 3.), wiek (<65 lub ≥65 lat), liczba wcześniejszych linii chemioterapii (1 lub ≥2) i wartość FACT-P.

W modelu wykorzystano wszystkie dostępne dane i założono, że wszystkie utracone dane zostały utracone w sposób losowy.

- ⊗ PMM (ang. *pattern mixture model*) – model mieszaniny schematów

Imputacja utraconych danych oparta na BSC. Efekty stałe to: grupa chorych przyjmujących ENZ+BSC lub PLC+BSC, wartości początkowe: ECOG (0-1 lub 2), średnie nasilenie bólu (<4 lub ≥4 w BPI-SF, pytanie 3.), nasilenie zmęczenia (<7 lub ≥7 w BFI, pytanie 3.), wiek (<65 lub ≥65 lat), liczba wcześniejszych linii chemioterapii (1 lub ≥2) i wartość FACT-P.

Założono, że istnieje prawdopodobieństwo, że utracone dane nie zostały utracone losowo.

- ⊗ LMM (ang. *linear mixed model*) – mieszany model liniowy

³⁶ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy* - funkcjonalna ocena terapii nowotworów

³⁷ang. *Brief Pain Inventory – Short Form* – kwestionariusz nasilenia bólu – skrócona wersja

Model zawiera efekty stałe oraz losowe. Za efekty losowe przyjęto chorego oraz błąd, efekty stałe to: grupa chorych przyjmujących ENZ+BSC lub BSC, wartości początkowe: ECOG (0-1 lub 2), średnie nasilenie bólu (<4 lub ≥ 4 w BPI-SF, pytanie 3.), nasilenie zmęczenia (<7 lub ≥ 7 w BFI, pytanie 3.), wiek (<65 lub ≥ 65 lat), liczba wcześniejszych linii chemioterapii (1 lub ≥ 2), wartość FACT-P.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu w porównaniu do octanu abirateronu (a także przedstawienie wyników badania *AFFIRM*) porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zdarzenia niepożądanego) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak/maksymalną liczbę zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)³⁸ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

³⁸ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

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

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

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Porównanie pośrednie enzalutamidu z octanem abirateronu wykonano metodą Buchera [48].

Metaanalizy wykonano dla badań *COU-AA-301* i *Sun 2016*. Podczas oceny homogeniczności tych badań stwierdzono znaczne rozbieżności, dlatego metaanalizy przeprowadzono z uwzględnieniem efektów stałych, nawet gdy widoczne były różnice w wynikach, ponieważ przyczyna heterogeniczności była znana. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%.

Wartości logHR wprowadzane do programu RevMan 5.3 przeliczano z HR wykorzystując logarytm naturalny. Z kolei wartości błędu standardowego uzyskano przeliczając go z przedziału ufności, zgodnie ze wzorem:

$SE = \frac{\ln(U\ CI) - \ln(L\ CI)}{3,92}$, gdzie U CI i L CI oznaczają odpowiednio górną i dolną granicę przedziału ufności, a 3,92 zastosowano adekwatnie do poziomu istotności statystycznej zastosowanego dla analizowanych punktów końcowych ($p < 0,05$).

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 21.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR
<i>Peto</i> 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
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

6.10. Ocena skuteczności ENZ+BSC względem PLC+BSC

Porównanie ENZ+BSC względem PLC+BSC zostało przedstawione dodatkowo, na podstawie porównania bezpośredniego. W związku z tym, że jest to badanie, które umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego, przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż BSC nie jest komparatorem.

Skuteczność ENZ+BSC względem PLC+BSC była oceniona na podstawie badania *AFFIRM* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego (OS);
 - ⊙ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
 - ⊙ częstość występowania zgonów z uwzględnieniem przyczyny zgonu;
- ⊕ jakość życia:
 - ⊙ poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik ogółem, poszczególne domeny oraz analiza w podgrupach);
 - ⊙ pogorszenie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik ogółem i analiza w podgrupach);
 - ⊙ czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik ogółem i analiza w podgrupach);
 - ⊙ zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT (analiza MMRM, PMM i LMM);
- ⊕ progresja choroby;
 - ⊙ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
 - ⊙ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
 - ⊙ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊙ odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊙ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, w tym analiza w podgrupach;

- ⊗ wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach;
- ⊗ nasilenie bólu:
 - ⊗ ocena bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P oraz BPI-SF;
 - ⊗ zmiana w ocenie bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P oraz BPI-SF (w tym analiza w podgrupach);
 - ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P (w tym analiza w podgrupach);
- ⊗ zdarzenia kostne:
 - ⊗ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych, w tym analiza w podgrupach;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń kostnych, w tym analiza w podgrupach.

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

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenianych zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto o wartość osi czasu w miejscu zakończenia krzywych przeżycia i progresji.

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

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

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

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

Przykładowo, dla zmiany jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity) parametr MD wynosi 12,22. Oznacza to, że w grupie otrzymującej ENZ+BSC jakość życia chorych pogorszyła się znacznie mniej niż u chorych stosujących PLC+BSC. Istotność statystyczna została oceniona na podstawie p-wartości przedstawionej w badaniu.

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

Przykładowo, dla poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity) parametr OR wyniósł 4,30 (95% CI: 2,92; 6,32), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych enzalutamidem jest 4,30 razy większa niż w grupie kontrolnej.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,28 (95% CI: 0,22; 0,33), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 28% większe w grupie leczonej ENZ+BSC niż w grupie otrzymującej PLC+BSC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

Przykładowo, dla wystąpienia objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P parametr OR wyniósł 0,60 (95% CI: 0,45; 0,81) oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej enzalutamidem stanowi 60% tej szansy w grupie przyjmującej PLC+BSC.

Wartość parametru RD wynosiła -0,12 (95% CI: -0,20; -0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 12% niższe

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 9 (95% CI: 5; 20), co oznacza, że należy podać 9 chorym ENZ+BSC zamiast PLC+BSC, aby uniknąć jednego przypadku pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w czasie 14,4 miesiąca. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, HR, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 6.9.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.10.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Czas przeżycia całkowitego przedstawiono dla wszystkich odnalezionych danych, czyli dla 520 zgonów, następnie 576 i 645 zgonów. Przedstawiono wyniki także dla 734 zgonów, należy jednak zaznaczyć, że ten wynik uzyskano na podstawie danych, gdzie 22 (5,5%) chorych z grupy PLC+BSC rozpoczęło terapię enzalutamidem (ang. *cross – over*). Najbardziej wiarygodnym jest więc wynik dla 645 zgonów. Zarówno wyniki wstępne jak i późniejsze świadczą o statystycznie istotnej przewadze ENZ+BSC nad PLC+BSC, wyniki zostały szczegółowo zestawione w poniższej tabeli (Tabela 22).

Dane dla analizy wrażliwości oraz dla analizy w podgrupach przedstawiono dla 645 zgonów.

Skuteczność ENZ+BSC względem PLC+BSC została potwierdzona także w analizach wrażliwości przedstawionych w poniższej tabeli (Tabela 22).

Różnica czasu przeżycia całkowitego między ENZ+BSC i PLC+BSC jest nie tylko istotna statystycznie, ale także klinicznie (na podstawie analizy uzyskanych wyników oraz danych literaturowych w opinii analityków zmiana ta może zostać uznana za istotną klinicznie, szczegółowy opis znajduje się w tabeli powyżej, Rozdział 0, Tabela 14).

Kolejna tabela (Tabela 23) przedstawia analizę czasu przeżycia całkowitego w podgrupach. W przypadku większości podgrup wykazano przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC, jednak w części przypadków nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między analizowanymi grupami. Podgrupy, w których nie stwierdzono różnic to: chorzy ze stanem sprawności 2,

chorzy z przerzutami do wątroby lub płuc, chorzy, którzy przyjęli wcześniej co najmniej 2 cykle chemioterapii, chorzy, których czas trwania terapii docetakselem wynosił 4,4-7,2 m-ca oraz u których czas trwania terapii analogami LHRH wynosił 12,0-26,9 m-cy, chorzy, u których odnotowano występowanie choroby nowotworowej wątroby lub płuc na początku badania oraz chorzy, u których stężenie PSA na początku badania wyniosło między 40 a 111 ng/ml i między 111 a 406 ng/ml.

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

Tabela 22.

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce]								
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012, ASCO 2012)	Populacja ITT (dane dla 520 zgonów)	18,4 (17,3; n/o ³⁹)	800	13,6 (11,3; 15,8)	399	4,8	0,631 (0,529; 0,752)	TAK p=0,0001 **, #
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Populacja ITT (dane dla 576 zgonów)	17,8 (16,7; 18,8)	800	13,3 (11,2; 14,1)	399	4,5	0,62 (0,52; 0,73)	TAK
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	Populacja ITT (dane dla 645 zgonów)	b/d	800	b/d	399	4,8	0,672 (0,573; 0,788)	TAK
	Populacja ITT (dane dla 734 zgonów) ^{***}	b/d	800	b/d	399	4,9	0,696 (0,599; 0,809)	TAK
Analiza wrażliwości OS [m-ce]								
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	Analiza wieloczynnikowa OS wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania*	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,58 (0,49; 0,70)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Analiza OS z wykluczeniem chorych, którzy istotnie naruszyli protokół badania	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,67 (0,55; 0,81)	TAK p<0,0001 **
	Analiza OS z wykluczeniem chorych, którzy zakończyli udział w badaniu wyłącznie z powodu progresji choroby	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	0,59 (0,49; 0,70)	TAK p<0,0001 **

³⁹ nie osiągnięto

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

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

**dane z badania

***w czasie, w którym zareportowano 734 zgony, 22 (5,5%) chorych z grupy PLC+BSC rozpoczęło terapię enzalutamidem

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

Tabela 23.
Czas przeżycia całkowitego (OS) – analizy w podgrupach na podstawie badania *AFFIRM* (dane estymowane)

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	na raka gruczołu krokowego wg systemu Gleasona	≥8	18,2 (b/d)	366	11,3 (b/d)	193	6,9	0,60 (0,47; 0,76)	TAK
AFFIRM (Loriot 2013a)	Obecność przerzutów	Do wątroby	9,0 (6,4; 10,7)	92	5,7 (4,2; 9,5)	34	3,3	0,697 (0,436; 1,114)	NIE
		Do płuc	16,5 (12,5; n/o)	122	10,4 (8,1; n/o)	59	6,1	0,760 (0,493; 1,172)	NIE
AFFIRM (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	n/o	461	16,2 (b/d)	223	b/d	0,64 (0,50; 0,82)	TAK
		Ameryka Północna	17,4 (b/d)	263	12,3 (b/d)	132	5,1	0,63 (0,47; 0,83)	TAK
Pozostałe regiony		b/d	76	14,4 (b/d)	44	b/d	0,64 (0,51; 0,80)	TAK	
AFFIRM (Scher 2013b)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	12,8 (11,4; 14,6)	381	9,6 (8,0; 10,6)	178	3,2	0,685 (0,55; 0,86)	TAK p=0,001*
		Nie	n/o	419	18,8 (15,5; n/o)	221	b/d	0,50 (0,38; 0,67)	TAK p<0,001*
AFFIRM (Scher 2012)	Liczba terapii hormonalnych (przed badaniem)	≤2	18,8 (b/d)	b/d	11,2 (b/d)	b/d	7,6	0,59 (0,46; 0,75)	TAK
		>2	18,3 (b/d)	b/d	14,7 (b/d)	b/d	4,1	0,68 (0,53; 0,88)	TAK
	Liczba cykli chemioterapii (przed badaniem)	1	b/d	579	14,2 (b/d)	296	b/d	0,59 (0,48; 0,73)	TAK
		≥2	15,9 (b/d)	221	12,3 (b/d)	103	3,6	0,74 (0,54; 1,03)	NIE
	Czas trwania poprzedniej	≤4,4	18,2 (b/d)	256	9,7 (b/d)	134	8,5	0,53 (0,40; 0,71)	TAK

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Stężenie PSA (mediana: ENZ+BSC=107,7; PLC+BSC=128,3) [ng/ml]	≤mediana	b/d	412	19,2 (b/d)	188	b/d	0,67 (0,50; 0,89)	TAK
		>mediana	15,3 (b/d)	388	10,3 (b/d)	211	5,0	0,62 (0,50; 0,78)	TAK
AFFIRM (Saad 2014a)	Stężenie PSA [ng/ml]	<40	n/o (n/o; n/o)	194	19,2 (15,8; n/o)	105	b/d	0,552 (0,36; 0,85)	TAK
		40 do <111	18,8 (17,0; n/o)	217	16,2 (10,4; n/o)	83	2,6	0,690 (0,47; 1,02)	NIE
		111 do <406	15,4 (13,0; n/o)	192	10,9 (9,5; 14,4)	108	4,5	0,730 (0,53; 1,01)	NIE
		≥406	14,7 (12,3; 17,4)	197	9,5 (6,8; 11,3)	103	5,2	0,532 (0,39; 0,73)	TAK
AFFIRM (EMA 2013)	Stężenie LDH	≤mediana	b/d	411	19,2 (b/d)	192	b/d	0,63 (0,46; 0,86)	TAK
		>mediana	12,4 (b/d)	389	8,5 (b/d)	205	3,9	0,61 (0,50; 0,76)	TAK
	Poziom hemoglobiny	≤mediana	13,0 (b/d)	409	9,5 (b/d)	202	3,5	0,68 (0,55; 0,85)	TAK
		>mediana	b/d	390	19,2 (b/d)	197	b/d	0,50 (0,37; 0,68)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*dane z badania;

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

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

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

Tabela 24

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

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

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

**dane raportowane do stycznia 2012

6.10.2. Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)

W badaniu *AFFIRM* (publikacja *Fizazi 2014*) analizowano częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P. Zarówno w przypadku wyniku całkowitego jak i analizy w pogrupach dla wyniku ogółem oraz analizy poszczególnych domen kwestionariusza FACT-P, wykazano iż stosowanie ENZ+BSC wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia chorych. W opinii analityków różnica między grupami wydaje się być klinicznie istotna.

Istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść grupy badanej odnotowano także w przypadku analizy częstości występowania objawów pogorszenia jakości życia. Znamiennej statystycznie różnicy między grupami nie wykazano jedynie w przypadku podgrupy chorych stosujących dodatkowe kortykosteroidy.

Wyniki szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 25

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, wynik całkowity										
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)		275 (42,2)	652	36 (14,5)	248	4,30 (2,92; 6,32)	0,28 (0,22; 0,33)	4 (4; 5)	TAK $p < 0,0001^*$
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, wynik całkowity w podgrupach										
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	69 (38,5)	179	13 (19,1)	68	2,65 (1,35; 5,21)	0,19 (0,08; 0,31)	6 (4; 13)	TAK $p = 0,003^*$
		Nie	206 (43,6)	473	23 (12,8)	180	5,27 (3,28; 8,46)	0,31 (0,24; 0,37)	4 (3; 5)	TAK $p < 0,0001^*$
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Przyjmowanie bisfosfonianów	Tak	154 (44,4)	347	22 (17,3)	127	3,81 (2,30; 6,32)	0,27 (0,19; 0,35)	4 (3; 6)	TAK $p < 0,0001^*$
		Nie	121 (39,7)	305	14 (11,6)	121	5,03 (2,75; 9,18)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK $p < 0,0001^*$
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Chorzy, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA (spośród chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)		78 (28,6)	273	43 (17,1)	251	1,93 (1,27; 2,95)	0,11 (0,04; 0,19)	10 (6; 25)	TAK $p = 0,0022^*$
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Chorzy u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (spośród chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)		78 (35,5)	220	16 (13,2)	121	3,60 (1,99; 6,53)	0,22 (0,13; 0,31)	5 (4; 8)	TAK $p < 0,0001^*$

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, sprawność fizyczna									
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	209 (31,3)	668	44 (16,7)	263	2,27 (1,58; 3,26)	0,15 (0,09; 0,20)	7 (5; 12)	TAK $p < 0,0001^*$
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie									
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	216 (32,2)	671	61 (23,4)	261	1,56 (1,12; 2,16)	0,09 (0,03; 0,15)	12 (7; 34)	TAK $p = 0,0084^*$
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, ocena emocjonalna									
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	275 (41,4)	665	55 (21,2)	259	2,62 (1,87; 3,66)	0,20 (0,14; 0,26)	5 (4; 8)	TAK $p < 0,0001^*$
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, funkcjonowanie									
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	278 (41,7)	666	52 (20,2)	257	2,82 (2,01; 3,97)	0,22 (0,15; 0,28)	5 (4; 7)	TAK $p < 0,0001^*$
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego									
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Poprawa jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	366 (55,0)	665	65 (25,5)	255	3,58 (2,60; 4,93)	0,30 (0,23; 0,36)	4 (3; 5)	TAK $p < 0,0001^*$

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P										
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia (do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania)	305 (46,8)	652	147 (59,3)	248	0,60 (0,45; 0,81)	-0,12 (-0,20; -0,05)	9 (5; 20)	TAK p=0,001*	
Wystąpienie objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w podgrupach										
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	90 (50,3)	179	38 (55,9)	68	0,80 (0,46; 1,40)	-0,06 (-0,19; 0,08)	n/d	NIE p=0,393*
		Nie	215 (45,5)	473	109 (60,6)	180	0,54 (0,38; 0,77)	-0,15 (-0,24; -0,07)	7 (5; 15)	TAK p=0,0005*
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Przyjmowanie bisfosfonianów	Tak	150 (43,2)	347	69 (54,3)	127	0,64 (0,43; 0,96)	-0,11 (-0,21; -0,01)	10 (5; 100)	TAK p=0,038*
		Nie	155 (50,8)	305	78 (64,5)	121	0,57 (0,37; 0,88)	-0,14 (-0,24; -0,03)	8 (5; 34)	TAK p=0,014*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*dane z badania

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

Także w przypadku analizy w podgrupach, w zależności od przyjmowania przez chorych dodatkowych kortykosteroidów lub bisfosfonianów, dłuższą medianę czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P odnotowano u chorych stosujących ENZ+BSC, niezależnie od przyjmowanych dodatkowo farmaceutyków. Różnice między grupami były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P [m-ce]									
<i>AFFIRM (Fizazi 2014)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	9,0 (8,3; 11,1)	657	3,7 (3,0; 4,2)	250	5,3	0,45 (0,37; 0,55)	TAK $p < 0,0001^*$	
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w podgrupach [m-ce]									
<i>AFFIRM (Fizazi 2014)</i>	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	6,5 (4,6; 8,4)	180	4,2 (2,8; 5,6)	68	2,3	0,62 (0,42; 0,93)	TAK
		Nie	11,1 (8,5; 12,2)	477	3,7 (3,0; 3,8)	182	7,4	0,39 (0,30; 0,49)	TAK
<i>AFFIRM (Fizazi 2014)</i>	Przyjmowanie bisfosfonianów	Tak	10,8 (8,5; 13,7)	350	3,7 (3,0; 5,6)	128	7,1	0,46 (0,34; 0,62)	TAK
		Nie	8,3 (5,6; 11,1)	307	3,7 (2,9; 3,8)	122	4,6	0,43 (0,32; 0,57)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*dane z badania

W przypadku analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM) oraz analizy w modelu mieszaniny schematów (PMM) odnotowano mniejsze obniżenie wyniku kwestionariusza FACT-P, FACT-G oraz wskaźnika wyników badania i objawów CRPC FACT w grupie ENZ+BSC niż u chorych otrzymujących PLC+BSC.

Analiza za pomocą mieszanego modelu liniowego (LMM) wskazuje, że wynik całkowity w kwestionariuszu FACT-P jak i wynik w częściach dotyczących sprawności fizycznej i funkcjonowania uległ znacznie mniejszemu obniżeniu w grupie ENZ+BSC niż w grupie PLC+BSC. W częściach kwestionariusza dotyczących funkcjonowania w społeczeństwie/rodzinie oraz oceny emocjonalnej w grupie ENZ+BSC odnotowano poprawę jakości życia, natomiast w grupie PLC+BSC obniżenie jakości życia. Wszystkie różnice między grupami świadczą o istotnej statystycznie przewadze ENZ+BSC nad PLC+BSC.

Minimalna istotna klinicznie różnica w kwestionariuszu FACT-P wynosi: 2-5 dla części dotyczącej raka gruczołu krokowego oraz 6-13 dla wyniku całkowitego. Na podstawie analizy uzyskanych wyników oraz danych literaturowych w opinii analityków różnice między grupami odnośnie wyniku całkowitego oraz wyniku dotyczącego raka gruczołu krokowego mogą zostać uznane za istotne klinicznie, szczegóły znajdują się w tabeli powyżej, Rozdział 0, Tabela 14.

Wyniki zostały szczegółowo przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 27
Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT na podstawie badania AFFIRM w czasie 25 tygodni

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD (SE)	IS*
		Średnia (SE ⁴⁰)	N	Średnia (SE)	N		
MMRM							
FACT-P, wynik całkowity (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-1,52 (0,71)	503	-13,73 (1,48)	95	12,22 (1,64)	TAK p<0,001

⁴⁰ ang. *Standard Error*, błąd standardowy

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD (SE)	IS*
		Średnia (SE ⁴⁰)	N	Średnia (SE)	N		
FACT-G (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-1,68 (0,52)	503	-10,02 (1,07)	95	8,34 (1,19)	TAK p<0,001
FACT-P, sprawność fizyczna (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-1,20 (0,21)	503	-3,81 (0,43)	95	2,62 (0,48)	TAK p<0,001
FACT-P, ocena emocjonalna (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,01 (0,19)	503	-1,94 (0,36)	95	1,94 (0,38)	TAK p<0,001
FACT-P, funkcjonowanie (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,60 (0,19)	503	-3,43 (0,41)	95	2,83 (0,46)	TAK p<0,001
FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,07 (0,14)	503	-0,79 (0,31)	95	0,72 (0,34)	TAK p=0,034
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,32 (0,31)	503	-3,53 (0,56)	95	3,22 (0,59)	TAK p<0,001
Wskaźnik wyników badania (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-1,71 (0,58)	503	-10,87 (1,19)	95	9,16 (1,32)	TAK p<0,001
Zaawansowany wskaźnik objawów CRPC FACT (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,23 (0,24)	503	-3,19 (0,43)	95	2,96 (0,46)	TAK p<0,001
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego związana z bólem (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,09 (0,17)	503	-2,21 (0,34)	95	2,11 (0,37)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD (SE)	IS*
		Średnia (SE ⁴⁰)	N	Średnia (SE)	N		
PMM							
FACT-P, wynik całkowity (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-2,26 (0,95)	674	-12,36 (1,97)	263	10,10 (1,85)	TAK p<0,001
FACT-G (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-2,38 (0,72)	674	-9,30 (1,46)	263	6,91 (1,36)	TAK p<0,001
FACT-P, sprawność fizyczna (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-1,27 (0,27)	674	-3,42 (0,56)	264	2,14 (0,52)	TAK p<0,001
FACT-P, ocena emocjonalna (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,59 (0,38)	674	-2,34 (0,55)	264	1,75 (0,42)	TAK p<0,001
FACT-P, funkcjonowanie (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,89 (0,25)	674	-3,07 (0,49)	264	2,19 (0,46)	TAK p<0,001
FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,18 (0,15)	674	-0,72 (0,27)	263	0,54 (0,28)	NIE p=0,052
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,13 (0,52)	674	-2,82 (0,76)	264	2,69 (0,59)	TAK p<0,001
Wskaźnik wyników badania (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-2,09 (0,73)	674	-9,46 (1,55)	264	7,38 (1,48)	TAK p<0,001
Zaawansowany wskaźnik objawów CRPC FACT (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,12 (0,44)	674	-2,56 (0,63)	264	2,44 (0,49)	TAK p<0,001

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD (SE)	IS*
		Średnia (SE ⁴⁰)	N	Średnia (SE)	N		
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego związana z bólem (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Cella 2015)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,00 (0,20)	674	-1,69 (0,36)	264	1,69 (0,35)	TAK p<0,001
LMM							
FACT-P, wynik całkowity (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,11 (0,56)	674	-10,39 (1,01)	264	10,28 (1,16)	TAK p<0,001
FACT-P, sprawność fizyczna (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,84 (0,17)	674	-3,09 (0,30)	264	2,25 (0,34)	TAK p<0,001
FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	0,04 (0,12)	674	-0,51 (0,21)	264	0,55 (0,24)	TAK p=0,02
FACT-P, ocena emocjonalna (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	0,10 (0,15)	674	-1,37 (0,23)	264	1,47 (0,24)	TAK p<0,001
FACT-P, funkcjonowanie (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	-0,38 (0,15)	674	-2,45 (0,28)	264	2,07 (0,32)	TAK p<0,001
FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego (zmiana) [pkt]							
<i>AFFIRM (Miller 2013)</i>	Do analizy włączono chorych, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	0,07 (0,26)	674	-3,12 (0,40)	264	3,19 (0,42)	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*dane z badania

6.10.3. Progresja choroby

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

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

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

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 28

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania *AFFIRM* (dane estymowane)

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Wskaźniki progresji [m-ce]									
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012, ASCO 2012)	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce]	8,3 (5,8; 8,3)	800	3,0 (2,9; 3,7)	399	5,3	0,248 (0,204; 0,303)	TAK p<0,0001*	
Analiza wrażliwości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce]									
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce] (z wykluczeniem danych dla chorych, u których oceny progresji dokonano po rozpoczęciu nowej terapii)	8,3 (7,4; 8,3)	388	3,6 (2,9; 3,7)	177	4,7	0,294 (0,242; 0,356)	TAK p<0,0001*	
Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w podgrupach [m-ce]									
<i>AFFIRM</i> (Sternberg 2013a)	Wiek	<75 lat	8,2 (5,7; 8,3)	601	3,1 (2,9; 3,7)	295	5,1	0,290 (0,232; 0,364)	TAK p<0,0001*
		≥75 lat	8,4 (8,2; 11,1)	199	2,9 (2,8; 3,0)	104	5,5	0,135 (0,086; 0,212)	TAK p<0,0001*
<i>AFFIRM</i> (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	8,2 (5,7; 8,3)	461	3,0 (2,8; 3,7)	223	5,2	0,28 (0,22; 0,36)	TAK p<0,001*
		Ameryka Północna	8,3 (5,8; 8,4)	263	3,7 (3,0; 5,6)	132	4,6	0,26 (0,17; 0,40)	TAK p<0,001*
<i>AFFIRM</i> (Scher 2013b)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	5,6 (4,7; 5,6)	381	3,1 (2,9; 3,7)	178	2,5	0,44 (0,33; 0,59)	TAK p<0,001*
		Nie	8,6 (8,3; 11,1)	419	2,9 (2,9; 3,6)	221	5,7	0,145 (0,11; 0,19)	TAK p<0,001*

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
AFFIRM (Saad 2014a)	Stężenie PSA [ng/ml]	<40	11,1 (8,3; 14,0)	194	2,9 (2,8; 3,0)	105	8,2	0,203 (0,14; 0,30)	TAK
		40 do <111	8,3 (5,6; 8,4)	217	3,1 (2,8; 3,7)	83	5,2	0,251 (0,17; 0,38)	TAK
		111 do <406	8,2 (5,6; 8,3)	192	2,9 (2,8; 3,7)	108	5,3	0,225 (0,15; 0,34)	TAK
		≥406	5,8 (5,6; 8,2)	197	3,7 (3,0; 4,6)	103	2,1	0,309 (0,20; 0,48)	TAK
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce]									
AFFIRM (Scher 2012, ASCO 2012)	Populacja ITT		8,3 (8,2; 9,4)	800	2,9 (2,8; 3,4)	399	5,4	0,404 (0,350; 0,466)	TAK p<0,0001*
Analiza wrażliwości rPFS [m-ce]									
AFFIRM (FDA 2012)	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce] (wynik po ponownej analizie punktu końcowego, z wykluczeniem 47% danych, które pierwotnie powinny być wykluczone)**		11,0 (10,8; 11,8)	291	5,6 (5,3; 5,7)	117***	5,4	0,40 (0,32; 0,50)	TAK p<0,0001*
AFFIRM (Scher 2013a)	rPFS z uwzględnieniem danych dla: potwierdzonej radiograficznie progresji; zgonów bez potwierdzonej radiograficznie progresji		11,0 (10,6; 11,1)	b/d	5,6 (5,5; 5,8)	b/d	5,4	0,42 (0,34; 0,53)	TAK p<0,0001*

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
	rPFS z uwzględnieniem danych dla: potwierdzonej radiograficznie progresji; potwierdzonej klinicznie progresji; zgonów bez potwierdzonej progresji	8,1 (7,0; 8,3)	b/d	2,8 (2,8; 2,8)	b/d	5,3	0,36 (0,32; 0,42)	TAK p<0,0001*	
	rPFS z uwzględnieniem danych dla: progresji na podstawie zmian kostnych; zdarzeń kostnych; zgonów bez potwierdzonych zdarzeń kostnych lub zgonów bez potwierdzonej progresji na podstawie zmian kostnych	8,9 (8,3; 10,1)	b/d	3,1 (2,8; 3,8)	b/d	5,8	0,41 (0,36; 0,48)	TAK p<0,0001*	
Analiza rPFS w podgrupach [m-ce]									
AFFIRM (Sternberg 2013a)	Wiek	<75 lat	8,3 (8,0; 9,0)	601	2,9 (2,8; 3,8)	295	5,4	0,447 (0,379; 0,528)	TAK p<0,0001*
		≥75 lat	9,9 (8,2; 11,0)	199	2,8 (2,7; 4,2)	104	7,1	0,271 (0,201; 0,367)	TAK p<0,0001*
AFFIRM (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	8,5 (8,2; 10,5)	461	2,9 (2,8; 4,5)	223	5,6	0,38 (0,32; 0,47)	TAK p<0,001*
		Ameryka Północna	8,3 (5,9; 9,7)	263	2,9 (2,8; 3,6)	132	5,4	0,43 (0,34; 0,55)	TAK p<0,001*
AFFIRM (Loriot 2013a)	Obecność przerzutów	Do wątroby	2,9 (2,8; 4,9)	92	2,8 (2,7; 3,2)	34	0,1	0,645 (0,413; 1,008)	NIE
		Do płuc	5,6 (5,3; 8,2)	122	2,8 (2,7; 2,9)	59	2,8	0,427 (0,298; 0,612)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
<i>AFFIRM</i> (Scher 2013b)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	5,6 (5,5; 6,5)	381	2,9 (2,8; 3,5)	178	2,7	0,60 (0,49; 0,73)	TAK p<0,001*
		Nie	11,1 (10,8; 12,2)	419	3,0 (2,8; 4,9)	221	8,1	0,255 (0,21; 0,32)	TAK p<0,001*
<i>AFFIRM</i> (de Bono 2013a)	Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-ce]	≤4,4	8,5 (b/d)	256	2,8 (b/d)	134	5,7	0,39 (0,31; 0,50)	TAK
		4,4-7,2	8,3 (b/d)	286	3,0 (b/d)	116	5,3	0,43 (0,33; 0,55)	TAK
		>7,2	8,3 (b/d)	258	2,8 (b/d)	149	5,5	0,40 (0,31; 0,51)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce]	≤24,2	5,8 (b/d)	263	2,9 (b/d)	125	2,9	0,49 (0,38; 0,62)	TAK
		24,2-59,3	8,3 (b/d)	266	2,8 (b/d)	125	5,5	0,37 (0,29; 0,47)	TAK
		>59,3	10,8 (b/d)	257	3,3 (b/d)	142	7,5	0,36 (0,28; 0,46)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce]	<12,0	5,7 (b/d)	168	2,8 (b/d)	76	2,9	0,44 (0,33; 0,60)	TAK
		12,0-26,9	8,3 (b/d)	165	2,8 (b/d)	81	5,5	0,42 (0,31; 0,58)#	TAK
		>26,9	11,0 (b/d)	174	3,0 (b/d)	79	8,0	0,33 (0,23; 0,46)##	TAK
<i>AFFIRM</i> (Saad 2014a)	Stężenie PSA [ng/ml]	<40	10,9 (8,3; 13,5)	194	3,8 (2,8; 5,5)	105	7,1	0,379 (0,28; 0,52)	TAK
		40 do <111	8,3 (8,0; 10,1)	217	3,2 (2,8; 5,5)	83	5,1	0,386 (0,28; 0,52)	TAK
		111 do <406	8,2 (5,6; 9,0)	192	2,8 (2,8; 3,0)	108	5,4	0,396 (0,30; 0,53)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
		≥406	8,1 (5,9; 10,6)	197	2,8 (2,8; 4,0)	103	5,3	0,413 (0,31; 0,55)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*dane z badania

**wykluczono dane dla chorych, u których:

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

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

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

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

6.10.4. Odpowiedź na leczenie

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

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

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

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

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej w tabeli.

Tabela 29

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA*										
Odpowiedź na leczenie na podstawie ≥ 1 oceny PSA po rozpoczęciu badania										
AFFIRM (Scher 2012)	Populacja ITT	731 (91,4)	800	330 (82,7)	399	2,22 (1,55; 3,17)	0,09 (0,04; 0,13)	12 (8; 25)	TAK	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych)	181 (24,8)	731	3 (0,9)	330	35,87 (11,37; 113,19)	0,24 (0,21; 0,27)	5 (4; 5)	TAK p<0,001***	
	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych)	395 (54,0)	731	5 (1,5)	330	76,41 (31,22; 187,04)	0,53 (0,49; 0,56)	2 (2; 2)	TAK p<0,001***	
Odpowiedź na leczenie na podstawie ≥ 1 oceny PSA po rozpoczęciu badania w podgrupach										
AFFIRM (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	427 (92,6)	461	190 (85,2)	223	2,18 (1,31; 3,63)	0,07 (0,02; 0,13)	15 (8; 50)	TAK
		Ameryka Północna	234 (89,0)	263	103 (78,0)	132	2,27 (1,29; 4,00)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK
Analiza spadku stężenia PSA $\geq 90\%$ w podgrupach										
AFFIRM (de Bono 2013b)	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych) dane dla chorych przyjmujących ENZ+BSC przez co najmniej 12 m-cy	135 (48,9)###	276	3 (0,9)	330	104,36 (32,68; 333,24)	0,48 (0,42; 0,54)	3 (2; 3)	TAK	

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AFFIRM (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	106 (23,0)	461	2 (0,9)	223	32,99 (8,06; 135,00)	0,22 (0,18; 0,26)	5 (4; 6)	TAK p<0,001***
		Ameryka Północna	71 (27,0)	263	1 (0,8)	132	48,44 (6,65; 353,03)	0,26 (0,21; 0,32)	4 (4; 5)	TAK p<0,001***
Analiza spadku stężenia PSA ≥50% w podgrupach										
AFFIRM (de Bono 2013b)	Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥50% względem wartości początkowych) dane dla chorych przyjmujących ENZ+BSC przez co najmniej 12 m-cy		243 (88,0)###	276	5 (1,5)	330	478,64 (184,16; 1244,02)	0,87 (0,82; 0,91)	2 (2; 2)	TAK
AFFIRM (Sternberg 2014a)	Wiek	<75 lat	310 (51,6)	601	5 (1,7)	295	61,79 (25,16; 151,73)	0,50 (0,46; 0,54)	2 (2; 3)	TAK
		≥75 lat	122 (61,3)	199	1 (1,0)	104	163,19 (22,31; 1193,87)	0,60 (0,53; 0,67)	2 (2; 2)	TAK
AFFIRM (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	254 (55,1)	461	4 (1,8)	223	67,18 (24,57; 183,68)	0,53 (0,48; 0,58)	2 (2; 3)	TAK p<0,001***
		Ameryka Północna	134 (51,0)	263	3 (2,3)	132	44,67 (13,86; 143,90)	0,49 (0,42; 0,55)	3 (2; 3)	TAK p<0,001***
AFFIRM (Loriot 2013a)	Obecność przerzutów	Do wątroby	32 (34,8)#	92	2 (5,9)#	34	8,53 (1,92; 37,92)	0,29 (0,16; 0,41)	4 (3; 7)	TAK
		Do płuc	64 (52,5)#	122	3 (5,1)#	59	20,60 (6,11; 69,39)	0,47 (0,37; 0,58)	3 (2; 3)	TAK
AFFIRM (de Bono 2013a)	Czas trwania poprzedniej terapii (docetaksel) [m-cy]	≤4,4	151 (59,0)#	256	4 (3,0)#	134	46,74 (16,76; 130,35)	0,56 (0,49; 0,63)	2 (2; 3)	TAK
		4,4-7,2	154 (53,8)#	286	2 (1,7)#	116	66,50 (16,12; 274,35)	0,52 (0,46; 0,58)	2 (2; 3)	TAK

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Czas trwania poprzedniej terapii (terapia hormonalna) [m-ce]	>7,2	126 (48,8) [#]	258	0 (0,0)	149	9,77 (6,32; 15,10)	0,49 (0,43; 0,55)	3 (2; 3)	TAK
		≤24,2	110 (41,8) [#]	263	4 (3,2) [#]	125	21,75 (7,80; 60,66)	0,39 (0,32; 0,45)	3 (3; 4)	TAK
		24,2-59,3	154 (57,9) [#]	266	0 (0,0)	125	11,23 (7,27; 17,34)	0,58 (0,52; 0,64)	2 (2; 2)	TAK
		>59,3	154 (59,9) [#]	257	3 (2,1) [#]	142	69,28 (21,49; 223,34)	0,58 (0,51; 0,64)	2 (2; 2)	TAK
	Czas trwania poprzedniej terapii (analogi LHRH) [m-ce]	<12,0	71 (42,3) [#]	168	2 (2,6) [#]	76	27,08 (6,43; 114,02)	0,40 (0,31; 0,48)	3 (3; 4)	TAK
		12,0-26,9	90 (54,9) [#]	164	1 (1,2) [#]	81	97,30 (13,22; 716,08)	0,54 (0,46; 0,62)	2 (2; 3)	TAK
		>26,9	111 (64,9) [#]	171	0 (0,0)	75	13,61 (7,90; 23,46)	0,65 (0,58; 0,72)	2 (2; 2)	TAK
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich^{##}										
<i>AFFIRM (FDA 2012)</i>	Odpowiedź na leczenie (≥30% redukcja sumy średnicy zmian w obrazie radiograficznym)		137 (30,7)	446	8 (3,8)	208	11,08 (5,32; 23,11)	0,27 (0,22; 0,32)	4 (4; 5)	TAK
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)		129 (28,9)	446	8 (3,8)	208	10,17 (4,87; 21,23)	0,25 (0,20; 0,30)	4 (4; 5)	TAK p<0,001 ^{***}
Analiza obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupach										
<i>AFFIRM (de Bono 2013b)</i>	Obiektywna odpowiedź na leczenie dane dla chorych przyjmujących ENZ+BSC przez co najmniej 12 m-cy		155 (56,2) ^{###}	276	8 (3,8)	208	32,02 (15,19; 67,50)	0,52 (0,46; 0,59)	2 (2; 3)	TAK
	Region geograficzny	Europa	134 (29,1)	461	11 (4,9)	223	7,90 (4,17; 14,96)	0,24 (0,19; 0,29)	5 (4; 6)	TAK p<0,001 ^{***}

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
AFFIRM (Merseburger 2015a)		Ameryka Północna	71 (27,0)	263	4 (3,0)	132	11,83 (4,22; 33,20)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK p<0,001***
AFFIRM (Loriot 2013a)	Obecność przerzutów	Do wątroby	14 (15,2)#	92	1 (2,9)#	34	5,92 (0,75; 46,90)	0,12 (0,03; 0,22)	9 (5; 34)	TAK
		Do płuc	36 (29,5)#	122	3 (5,1)#	59	7,81 (2,30; 26,60)	0,24 (0,15; 0,34)	5 (3; 7)	TAK
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P**										
AFFIRM (Scher 2012)	≥1 ocena jakości życia po rozpoczęciu badania*		281 (43,2)	651	47 (18,3)	257	3,39 (2,39; 4,83)	0,25 (0,19; 0,31)	4 (4; 6)	TAK p<0,001***
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P w podgrupach										
AFFIRM (Merseburger 2015a)	Region geograficzny	Europa	203 (44,0)	461	42 (18,8)	223	3,39 (2,31; 4,97)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK p<0,001***
		Ameryka Północna	110 (41,8)	263	22 (16,7)	132	3,59 (2,14; 6,04)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK p<0,001***
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna/wysoka^										

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

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

***dane z badania

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

##odpowiedź na leczenie oceniano tylko na podstawie mierzalnych zmian

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

^ waga krytyczna dla odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny jakości życia, dla pozostałych punktów końcowych waga wysoka

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

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30

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

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

*dane z badania

6.10.5. Nasilenie bólu

Podczas oceny nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P u chorych, u których możliwa była ocena stwierdzono, iż zastosowanie ENZ+BSC wiąże się z większą analgezą w porównaniu z PLC+BSC. Różnice są statystycznie istotne i w opinii analityków także klinicznie istotne.

Analizowano także częstość występowania progresji bólu ocenianej za pomocą kwestionariusza BPI-SF. Otrzymane wyniki wskazują, iż u chorych u których możliwa była ocena progresja bólu występowała rzadziej w grupie stosującej ENZ+BSC, a różnice między grupami były znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

Tabela 31.

Ocena bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P lub BPI-SF na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 13 tygodni

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie nasilenia bólu oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-P									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Chorzy, dla których możliwa była ocena nasilenia bólu	22 (44,9)	49	1 (6,7)	15	11,41 (1,39; 93,66)	0,38 (0,19; 0,57)	3 (2; 6)	TAK p=0,0079*
Progresja bólu oceniana za pomocą kwestionariusza BPI-SF									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Chorzy, dla których możliwa była ocena nasilenia bólu	174 (27,8)	625	101 (39,0)	259	0,60 (0,44; 0,82)	-0,11 (-0,18; -0,04)	10 (6; 25)	TAK p=0,0018*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*dane z badania

W badaniu *AFFIRM* (publikacja *Fizazi 2014*) u chorych stosujących ENZ+BSC, dla których możliwa była ocena bólu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P oraz zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF.

W przypadku analizy wyników dla kwestionariusza BPI-SF znamiennej statystycznie przewagę ENZ+BSC wykazano dla większości analizowanych w badaniu podgrup. Wyjątek stanowili chorzy stosujący dodatkowe kortykosteroidy, dla których nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 32

Zmiana w ocenie bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P lub BPI-SF na podstawie badania *AFFIRM* w czasie 13 tygodni

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)*	IS*	
		Średnia** (95% CI)	N	Średnia** (95% CI)	N			
Średnie nasilenie bólu oceniane za pomocą kwestionariusza FACT-P (grupa 4. – funkcjonowanie chorego w życiu codziennym, punkt: „I have pain”) (zmiana) [pkt]								
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Chorzy, dla których możliwa była ocena bólu	-0,19 (-0,27; -0,11)	674	0,37 (0,25; 0,5)	264	-0,57 (-0,72; -0,41)	TAK p<0,0001	
Nasilenie bólu oceniane za pomocą kwestionariusza BPI-SF (zmiana) [pkt]								
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Chorzy, dla których możliwa była ocena bólu	-0,15 (-0,28; -0,02)	591	0,50 (0,29; 0,70)	239	-0,65 (-0,89; -0,41)	TAK p<0,0001	
Nasilenie bólu oceniane za pomocą kwestionariusza BPI-SF w podgrupach (zmiana) [pkt]								
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	-0,17 (-0,43; 0,09)	160	0,34 (-0,07; 0,74)	64	-0,51 (-0,98; -0,03)	TAK
		Nie	-0,15 (-0,30; 0,01)	431	0,56 (0,32; 0,80)	175	-0,70 (-0,99; -0,42)	TAK
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Przyjmowanie bisfosfonianów	Tak	-0,30 (-0,46; -0,13)	309	0,40 (0,14; 0,65)	127	-0,70 (-1,0; -0,39)	TAK
		Nie	0,00 (-0,20; 0,21)	282	0,62 (0,29; 0,95)	112	-0,61 (-1,0; -0,22)	TAK
Wpływ na codzienne funkcjonowanie oceniane za pomocą kwestionariusza BPI-SF (zmiana) [pkt]								
<i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)	Chorzy, dla których możliwa była ocena bólu	-0,01 (-0,18; 0,16)	591	0,74 (0,47; 1,00)	239	-0,74 (-1,06; -0,43)	TAK p<0,0001	

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD (95% CI)*	IS*	
		Średnia** (95% CI)	N	Średnia** (95% CI)	N			
Wpływ na codzienne funkcjonowanie oceniane za pomocą kwestionariusza BPI-SF w podgrupach (zmiana) [pkt]								
AFFIRM (Fizazi 2014)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	0,27 (-0,10; 0,64)	160	0,94 (0,36; 1,52)	64	-0,67 (-1,36; 0,02)	NIE
		Nie	-0,11 (-0,29; 0,08)	431	0,64 (0,35; 0,93)	175	-0,74 (-1,09; -0,40)	TAK
AFFIRM (Fizazi 2014)	Przyjmowanie bisfosfonianów	Tak	-0,15 (-0,36; 0,07)	309	0,55 (0,22; 0,88)	127	-0,70 (-1,1; -0,30)	TAK
		Nie	0,16 (-0,11; 0,42)	282	0,97 (0,54; 1,39)	112	-0,81 (-1,32; -0,31)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*dane z badania

**obliczona metodą najmniejszych kwadratów

Zarówno w przypadku analizy wyniku ogółem jak i analizy w podgrupach, u chorych otrzymujących ENZ+BSC w porównaniu do chorych w grupie PLC+BSC odnotowano dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P. Różnice między grupami były istotne statystycznie dla wyniku ogółem oraz większości analizowanych w badaniu AFFIRM podgrup. Znamiennej statystycznie różnic nie stwierdzono jedynie u chorych otrzymujących dodatkowo kortykosteroidy.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33

Czas przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania AFFIRM (dane estymowane)

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS*	
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Czas przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P [m-ce]**									
AFFIRM (Fizazi 2014)	Populacja ITT	n/o (n/o; n/o)	800	13,8 (13,8; n/o)	399	b/d	0,56 (0,41; 0,78)	TAK p=0,0004	
Czas przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P w podgrupach [m-ce]									
AFFIRM (Fizazi 2014)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	n/o (n/o; n/o)	241	13,8 (8,3; n/o)	119	b/d	0,536 (0,278; 1,034)	NIE p=0,0595
		Nie	n/o (n/o; n/o)	559	n/o (n/o; n/o)	280	b/d	0,579 (0,398; 0,844)	TAK p=0,0040
AFFIRM (Fizazi 2014)		Tak	n/o (n/o; n/o)	415	13,8 (8,3; n/o)	198	b/d	0,485 (0,310; 0,758)	TAK p=0,0012

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS*
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Przyjmowanie bisfosfonianów	Nie	n/o (n/o; n/o)	385	n/o (n/o; n/o)	201	b/d	0,647 (0,408; 1,027)	NIE p=0,0635
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*dane z badania

**progresja bólu w jakimkolwiek czasie trwania badania wystąpiła u 18% chorych w grupie ENZ+BSC oraz u 14% chorych w grupie PLC+BSC

6.10.6. Zdarzenia kostne

Odnotowano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych wśród chorych przyjmujących ENZ+BSC w porównaniu do grupy PLC+BSC. W podgrupie chorych leczonych w Europie, chorych niestosujących bisfosfonianów oraz zarówno u chorych przyjmujących jak i niestosujących dodatkowo kortykosteroidów także udowodniono skuteczność ENZ+BSC w wydłużaniu czasu do wystąpienia zdarzeń kostnych. W przypadku analizy chorych leczonych w ośrodkach Ameryki Północnej i chorych stosujących bisfosfoniany nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Według analityków wykazane statystycznie istotne różnice między grupami mogą świadczyć także o klinicznie istotnej różnicy. Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 34

Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na podstawie badania *AFFIRM* (dane estymowane)

Badanie (publikacja)	Podgrupa		ENZ+BSC		PLC+BSC		MD	HR (95% CI)	IS	
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych [m-ce]										
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012, EMA 2013, Fizazi 2014)	Populacja ITT		16,7 (14,6; 19,1)	800	13,3 (9,9; n/o)	399	3,4	0,688 (0,566; 0,835)	TAK p=0,0001*	
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych podczas leczenia [m-ce]		4,3 (3,6; 5,3)	800	2,5 (1,8; 2,8)	399	1,8	0,47 (0,36; 0,63)	TAK p<0,0001*	
Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych w podgrupach [m-ce]										
<i>AFFIRM</i> (Merseburger 2015a)	Region geograficzny		Europa	17,4 (14,1; n/o)	461	11,9 (9,0; 15,2)	223	5,5	0,56 (0,43; 0,73)	TAK p<0,001*
			Ameryka Północna	16,7 (13,6; n/o)	263	18,2 (8,6; n/o)	132	-1,5	0,79 (0,56; 1,12)	NIE p=0,185*
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów		Tak	13,6 (9,4; 16,0)	241	7,0 (4,0; 12,1)	119	6,6	0,60 (0,43; 0,84)	TAK
			Nie	17,7 (17,5; n/o)	559	15,0 (12,4; n/o)	280	2,7	0,70 (0,55; 0,89)	TAK
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Przyjmowanie bisfosfonianów		Tak	15,7 (13,5; n/o)	415	14,5 (10,6; n/o)	198	1,2	0,762 (0,577; 1,007)	NIE p=0,0553
			Nie	17,7 (15,3; n/o)	385	12,1 (7,0; n/o)	201	5,6	0,614 (0,465; 0,811)	TAK p=0,0005
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka										

*dane z badania

Na podstawie analizy populacji ITT nie odnotowano, by po zastosowaniu enzalutamidu istotnie zmniejszyła się częstość występowania zdarzeń kostnych (zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i poszczególnych rodzajów zdarzeń). W opinii analityków nie ma także podstaw by sądzić, że wykazane różnice były klinicznie istotne.

Jednak przy uwzględnieniu zdarzeń występujących w czasie 12 miesięcy oraz podgrupy chorych otrzymujących enzalutamid przez co najmniej 12 miesięcy widoczna jest statystycznie istotna przewaga enzalutamidu nad PLC+BSC (możliwe, że wyniki te świadczą też o klinicznie istotnej różnicy). Wynik ten należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ do analizy chorych przyjmujących ENZ+BSC uwzględniono także dane z fazy otwartej badania.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 35.

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

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia kostne (radioterapia lub zabieg chirurgiczny na kościach, patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego)									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Populacja ITT	287 (35,9)	800	161 (40,4)	399	0,83 (0,65; 1,06)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia kostne występujące w czasie 12 miesięcy									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Populacja ITT	304 (38,0)	800	188 (47,1)	399	0,69 (0,54; 0,88)	-0,09 (-0,15; -0,03)	12 (7; 34)	TAK
Zdarzenia kostne według rodzaju**									
Radioterapia									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Populacja ITT	176 (22,0)	800	101 (25,3)	399	0,83 (0,63; 1,10)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
Ucisk rdzenia kręgowego									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Populacja ITT	66 (8,3)	800	29 (7,3)	399	1,15 (0,73; 1,81)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Klinicznie widoczne patologiczne złamanie kości									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Populacja ITT	31 (3,9)	800	16 (4,0)	399	0,96 (0,52; 1,79)	-0,001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wymagana zmiana terapii przeciwnowotworowej									
<i>AFFIRM</i> (Fizazi 2014)	Populacja ITT	20 (2,5)	800	16 (4,0)	399	0,61 (0,31; 1,20)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Podgrupa	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zabieg chirurgiczny na kościach									
<i>AFFIRM (Fizazi 2014)</i>	Populacja ITT	6 (0,8)	800	1 (0,3)	399	3,01 (0,36; 25,07)	0,005 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia kostne w podgrupach									
<i>AFFIRM (de Bono 2013b)</i>	Zdarzenia kostne dane dla chorych przyjmujących ENZ+BSC przez co najmniej 12 m-cy	44 (15,9)*	276	160 (40,1)	399	0,28 (0,19; 0,41)	-0,24 (-0,31; -0,18)	5 (4; 6)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

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

**chorzy mogli być zaliczani jednocześnie do więcej niż 1 rodzaju zdarzenia kostnego, w obrębie każdego z rodzaju liczeni byli już tylko raz

6.11. Ocena skuteczności ENZ+BSC względem ABI+BSC – porównanie pośrednie

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

Porównanie pośrednie z wykorzystaniem badania *Sun 2016* zostało zamieszczone jedynie w załączniku (jako analiza wrażliwości), ze względu na niski stopień homogeniczności względem badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*. Podczas analizy wrażliwości wykorzystano jedynie te punkty końcowe, które były spójne dla badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*, dostawiając do nich wyniki badania *Sun 2016*. Nie wykonywano porównania pośredniego punktów końcowych, które były wspólne jedynie dla badań *AFFIRM* i *Sun 2016* (uwzględniono więc: czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa).

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

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS);
 - ⊗ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach;
- ⊗ jakość życia:
 - ⊗ poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P (wynik ogółem i poszczególne domeny kwestionariusza);
 - ⊗ czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P;
- ⊗ progresja choroby;
 - ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach;

- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza w podgrupach;
- ⊗ odpowiedź na leczenie;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA (w tym analiza w podgrupach);
 - ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (obiektywna odpowiedź na leczenie);
- ⊗ zdarzenia kostne:
 - ⊗ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych;
 - ⊗ częstość występowania zdarzeń kostnych.

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenianych zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto o wartość osi czasu w miejscu zakończenia krzywych przeżycia i progresji.

W przypadku, gdy w porównywanych grupach okres, w którym raportowano punkt końcowy nie był spójny nie obliczano parametrów NNT i NNH, ponieważ niespójność ta uniemożliwiła interpretację tych parametrów. W interpretacji NNT i NNH należy podać dokładny okres obserwacji, nie jest zasadane uśrednianie okresu obserwacji z poszczególnych grup.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, HR, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 6.9., a przykłady interpretacji opisano w rozdziale powyżej (Rozdział 6.9).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.11.1. Czas przeżycia całkowitego (OS)

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w czasie przeżycia całkowitego (OS). Należy jednak podkreślić, iż wynik porównania danych dla 645 zgonów z badania *AFFIRM* z danymi z badania *COU-AA-301* jest bardziej wiarygodnym niż wyniki późniejsze,

gdyż do porównania wykorzystano dane sprzed przejścia części chorych z terapii PLC+BSC na ENZ+BSC (ang. *cross-over*).

Dane dla analizy wrażliwości oraz dla analizy w podgrupach przedstawiono dla 645 zgonów.

Jedynie w analizie wieloczynnikowej, w której wynik OS dostosowano względem czynników prognostycznych, dla których odnotowano istotne różnice na początku badania, stwierdzono iż stosowanie enzalutamidu wiąże się ze statystycznie dłuższym przeżyciem chorych w porównaniu z octanem abirateronu.

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

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

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

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

Żaden z uzyskanych wyników prawdopodobnie nie świadczy o istotnej klinicznie różnicy między grupami (na podstawie analizy uzyskanych wyników oraz danych literaturowych w opinii analityków nie ma podstaw do uznania niniejszej zmiany za istotną klinicznie, szczegóły znajdują się w tabeli powyżej, Rozdział 0, Tabela 14).

W opinii NICE przedstawionej w rekomendacji pochodzącej z 2014 r. pomimo braku statystycznie istotnej różnicy między grupami w podstawowej analizie OS, wynik należy traktować z ostrożnością. Parametr HR dla analizy OS w wyniku porównania ABI+BSC względem PLC+BSC zmienia się w czasie (efekt leczniczy nie jest stały), co może być przyczyną przeszacowania efektu leczniczego ABI+BSC. Ponadto, w badaniu *COU-AA-301* po 16. miesiącu trwania badania HR dla OS był większy niż 1, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zgonu było większe w grupie ABI+BSC niż w grupie przyjmującej PLC+BSC [72]. Efekt ten możliwy jest do zaobserwowania podczas analizy krzywych Kaplana-Meiera zamieszczonych poniżej. Po prawej stronie zamieszczono krzywą przeżycia pochodzącą z badania *COU-AA-301*, gdzie widocznym jest, że krzywe dla ABI+BSC i PLC+BSC nie układają się równolegle do siebie. Dla porównania z lewej strony zamieszczono krzywą Kaplana-Meiera dla OS pochodzącą z badania *AFFIRM*.

Rysunek 4.

Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

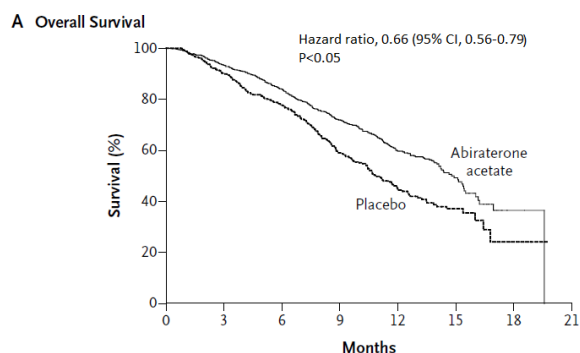
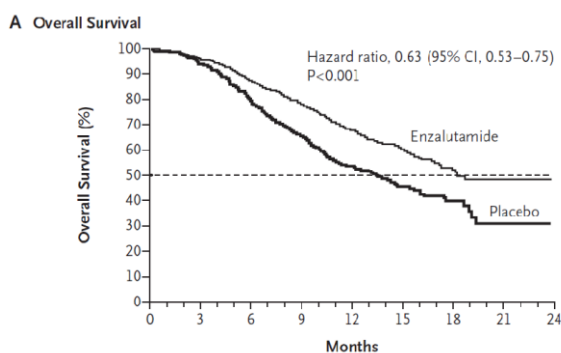


Tabela 36.

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

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012, FDA 2012, EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (<i>Fizazi</i> 2012, <i>ChPL Zytiga</i> ®)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Dane estymowane					Dane estymowane					Dane estymowane		
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce]												
Populacja ITT	Dane dla 645 zgonów (53,8%)					Dane dla 775 zgonów (64,9%)					0,91 (0,73; 1,13)	NIE
	b/d	800	b/d	399	0,672 (0,573; 0,788)	15,8 (14,8; 17,0)	797	11,2 (10,4; 13,1)	398	0,740 (0,638; 0,859)		
	Dane dla 734 zgonów (61,2%)*					Dane dla 775 zgonów (64,9%)					0,94 (0,76; 1,16)	NIE
	b/d	800	b/d	399	0,696 (0,599; 0,809)	15,8 (14,8; 17,0)	797	11,2 (10,4; 13,1)	398	0,74 (0,64; 0,86)		
Analiza wrażliwości OS [m-ce]												
Analiza wieloczynnikowa OS wynik dostosowany względem czynników prognostycznych, pod względem których odnotowano istotne różnice na początku badania	b/d	b/d	b/d	b/d	0,58** (0,49; 0,70)	b/d	b/d	b/d	b/d	0,76*** (0,66; 0,88)	0,76 (0,61; 0,96)	TAK

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

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

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

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

Tabela 37.

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

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013, Sternberg 2013a, Scher 2013b, Scher 2012)						Badanie <i>COU-AA-301</i> (Montgomery 2015, Goodman 2014, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS	
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Dane estymowane						Dane estymowane					Dane estymowane		
Analiza OS w podgrupach [m-ce]													
Wiek	<65 lat	b/d	232	12,4 b/d	130	0,63 (0,46; 0,87)	15,0 (b/d)	b/d	11,2 (b/d)	b/d	0,69 (0,53; 0,91)	0,91 (0,60; 1,39)	NIE
	≥65 lat	18,4	568	13,9 (b/d)	269	0,63 (0,51; 0,78)	16,2 (b/d)	b/d	11,1 (b/d)	b/d	0,76 (0,63; 0,90)	0,83 (0,63; 1,09)	NIE
	<75	n/o (17,3; n/o)	601	13,6 (11,0; 15,5)	295	0,633 (0,516; 0,777)	15,9 (b/d)	577	12,0 (b/d)	286	0,78 (0,652; 0,930)	0,81 (0,62; 1,06)	NIE
	≥75 lat	18,2 (15,4; b/d)	199	13,3 (9,8; 17,6)	104	0,606 (0,427; 0,858)	15,6 (b/d)	b/d	9,3 (b/d)	b/d	0,64 (0,478; 0,853)	0,95 (0,60; 1,49)	NIE
Choroba trzewna (wątroby lub płuc) na początku badania	Nie	b/d	604	14,2 (b/d)	317	0,56 (0,46; 0,69)	17,1 (b/d)	b/d	12,3 (b/d)	b/d	0,69 (0,58; 0,83)	0,81 (0,62; 1,06)	NIE
	Tak	13,4 (b/d)	196	9,5 (b/d)	82	0,78 (0,56; 1,09)	12,9 (b/d)	b/d	8,3 (b/d)	b/d	0,79 (0,60; 1,05)	0,99 (0,64; 1,53)	NIE
Wynik ECOG na początku badania	0-1	b/d	730	14,2 (b/d)	367	0,62 (0,52; 0,75)	17,0 (b/d)	715	12,3 (b/d)	353	0,74 (0,63; 0,86)	0,84 (0,66; 1,07)	NIE
	2*	10,5 (b/d)	70	7,2 (b/d)	32	0,65 (0,39; 1,07)	7,3 (b/d)	82	7,0 (b/d)	45	0,77 (0,50; 1,17)	0,84 (0,44; 1,63)	NIE

Podgrupa		Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013, Sternberg 2013a, Scher 2013b, Scher 2012)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Montgomery 2015, Goodman 2014, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Średnie nasilenie bólu w BPI-SF	<4	b/d	574	16,2 (b/d)	284	0,59 (0,47; 0,74)	18,4 (b/d)	440	13,9 (b/d)	219	0,69 (0,56; 0,85)	0,86 (0,63; 1,16)	NIE
	≥4	12,4 (b/d)	226	9,1 (b/d)	115	0,71 (0,54; 0,94)	13,3 (b/d)	357	9,3 (b/d)	179	0,78 (0,63; 0,96)	0,91 (0,64; 1,29)	NIE
Region geograficzny	Ameryka Północna	17,4 (b/d)	263	12,3 (b/d)	132	0,63 (0,47; 0,83)	16,4 (b/d)	b/d	11,1 (b/d)	b/d	0,68 (0,56; 0,83)	0,93 (0,66; 1,31)	NIE
	Pozostałe regiony	b/d	76	14,4 (b/d)	44	0,64 (0,51; 0,80)	15,1 (b/d)	b/d	11,5 (b/d)	b/d	0,80 (0,64; 1,00)	0,80 (0,58; 1,10)	NIE
Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów***	Tak	12,8 (11,4; 14,6)	381	9,6 (8,0; 10,6)	178	0,685 (0,55; 0,86)	12,7 (b/d)	260	9,3 (b/d)	138	0,79 (0,62; 1,00)	0,87 (0,63; 1,20)	NIE
	Nie	n/o	419	18,8 (15,5; n/o)	221	0,50 (0,38; 0,67)	17,3 (b/d)	537	13,4 (b/d)	260	0,76 (0,63; 0,92)	0,66 (0,47; 0,93)	TAK
Liczba cykli chemioterapii (przed badaniem)	1	b/d	579	14,2 (b/d)	296	0,59 (0,48; 0,73)	17,1 (b/d)	557	11,7 (b/d)	275	0,71 (0,59; 0,85)	0,83 (0,63; 1,10)	NIE
	≥2**	15,9	221	12,3 (b/d)	103	0,73 (0,54; 1,03)	14,2 (11,8; 15,3)	240	10,4 (8,8; 13,5)	123	0,80 (0,61; 1,03)	0,91 (0,60; 1,38)	NIE
Rodzaj progresji	Ocena tylko na podstawie PSA	b/d	326	19,5 (b/d)	164	0,62 (0,46; 0,83)	18,3 (b/d)	238	13,6 (b/d)	125	0,63 (0,47; 0,84)	0,98 (0,65; 1,49)	NIE
	Radiograficzna ± PSA	17,3 (b/d)	470	13,0 (b/d)	234	0,64 (0,52; 0,80)	14,8 (b/d)	559	10,5 (b/d)	273	0,78 (0,65; 0,93)	0,82 (0,62; 1,09)	NIE

Podgrupa		Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013, Sternberg 2013a, Scher 2013b, Scher 2012)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Montgomery 2015, Goodman 2014, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Stężenie PSA	≤mediana	b/d	412	19,2 (b/d)	188	0,67 (0,50; 0,89)	18,2 (b/d)	b/d	15,3 (b/d)	b/d	0,79 (0,63; 0,99)	0,85 (0,59; 1,22)	NIE
	>mediana	15,3	388	10,3 (b/d)	211	0,62 (0,50; 0,78)	13,6 (b/d)	b/d	8,8 (b/d)	b/d	0,65 (0,53; 0,79)	0,95 (0,71; 1,29)	NIE
Stężenie LDH	≤mediana	b/d	411	19,2 (b/d)	192	0,63 (0,46; 0,86)	20,8 (b/d)	b/d	18,0 (b/d)	b/d	0,75 (0,59; 0,96)	0,84 (0,57; 1,25)	NIE
	>mediana	12,4	389	8,5 (b/d)	205	0,61 (0,50; 0,76)	10,4 (b/d)	b/d	8,0 (b/d)	b/d	0,77 (0,63; 0,93)	0,79 (0,60; 1,05)	NIE

GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna

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

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

***w obydwu badaniach przyjmowanie dodatkowych glikokortykosteroidów (w tym prednizonu) było dopuszczalne, co oznacza, że nie wszyscy chorzy je przyjmowali

6.11.2. Ocena jakości życia (kwestionariusz FACT-P)

W wyniku całkowitym kwestionariusza oraz w przypadku większości jego domen odnotowano przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC. Co więcej, w przypadku częstości występowania poprawy jakości życia dla wyniku ogółem, domeny dotyczącej funkcjonowania i domeny dotyczącej raka gruczołu krokowego przewaga ta jest statystycznie istotna. Ponadto, w opinii analityków różnica między grupami wydaje się być klinicznie istotna.

Wynik należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na znaczną niespójność okresu raportowania punktu końcowego pomiędzy grupami ENZ+BSC i ABI+BSC. Odstąpiono tym samym od obliczania parametru NNT, do którego interpretacji konieczne jest określenie czasu raportowania punktu końcowego. W przypadku interpretacji parametrów OR i RD należy pamiętać, iż mogą się one cechować niepewnością. Należy zwrócić uwagę na fakt, że w grupach kontrolnych różnica jest znaczna, co może sugerować, że w badaniu *AFFIRM* uczestnicy byli bardziej obciążeni chorobą. W takim przypadku podobny odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa jakości życia, można interpretować jako wynik na korzyść ENZ+BSC.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38

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

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Miller 2013, Fizazi 2014)					Badanie COU-AA-301 (Harland 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 20,2					Okres obserwacji rozbieżny		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, wynik całkowity												
Chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	275 (42,2)	652	36 (14,5)	248	OR=4,30 (2,92; 6,32)	271 (48,1)	563	87 (31,9)	273	OR=1,98 (1,46; 2,69)	OR=2,17 (1,33; 3,55)	TAK
					RD=0,28 (0,22; 0,33)					RD=0,16 (0,09; 0,23)		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, sprawność fizyczna												
Chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	209 (31,3)	668	44 (16,7)	263	OR=2,27 (1,58; 3,26)	287 (46,6)	616	84 (28,5)	295	OR=2,19 (1,63; 2,95)	OR=1,04 (0,65; 1,66)	NIE
					RD=0,15 (0,09; 0,20)					RD=0,18 (0,12; 0,25)		
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie												
Chorzy, dla których	216 (32,2)	671	61 (23,4)	261	OR=1,56 (1,12; 2,16)	168 (57,5)	292	64 (49,2)	130	OR=1,40 (0,92; 2,12)	OR=1,11 (0,66; 1,90)	NIE

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Miller 2013, Fizazi 2014)					Badanie COU-AA-301 (Harland 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania					RD=0,09 (0,03; 0,15)					RD=0,08 (-0,02; 0,19)	RD=0,01 (-0,11; 0,13)	
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, ocena emocjonalna												
Chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	275 (41,4)	665	55 (21,2)	259	OR=2,62 (1,87; 3,66)	82 (55,8)	147	24 (38,7)	62	OR=2,00 (1,09; 3,66)	OR=1,31 (0,66; 2,62)	NIE
					RD=0,20 (0,14; 0,26)					RD=0,17 (0,03; 0,32)	RD=0,03 (-0,13; 0,19)	
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, funkcjonowanie												
Chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	278 (41,7)	666	52 (20,2)	257	OR=2,82 (2,01; 3,97)	217 (44,6)	487	84 (33,7)	249	OR=1,58 (1,15; 2,17)	OR=1,78 (1,12; 2,84)	TAK
					RD=0,22 (0,15; 0,28)					RD=0,11 (0,03; 0,18)	RD=0,11 (0,01; 0,21)	

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (Miller 2013, Fizazi 2014)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Harland 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Poprawa jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, część dotycząca raka gruczołu krokowego												
Chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	366 (55,0)	665	65 (25,5)	255	OR=3,58 (2,60; 4,93)	325 (58,7)	554	101 (39,6)	255	OR=2,16 (1,60; 2,93)	OR=1,66 (1,07; 2,57)	TAK
					RD=0,30 (0,23; 0,36)					RD=0,19 (0,12; 0,26)		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P wynosiła 9 miesięcy u chorych stosujących ENZ+BSC oraz około 14 miesięcy w przypadku chorych otrzymujących ABI+BSC. Znaczne różnice odnotowano także w przypadku grup kontrolnych. Parametr HR uzyskany w wyniku porównania pośredniego świadczy o przewadze ENZ+BSC. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 39

Porównanie pośrednie czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badań AFFIRM i COU-AA-301

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Fizazi 2014)					Badanie COU-AA-301 (Harland 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Dane estymowane					Dane estymowane					Dane estymowane		
Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P [m-ce]												
Chorzy, dla których dostępna była ocena na początku badania oraz ≥ 1 ocena w trakcie trwania badania	9,0 (8,3; 11,1)	657	3,7 (3,0; 4,2)	250	0,45 (0,37; 0,55)	13,97* (b/d)	797	8,43** (b/d)	398	0,607 (0,50; 0,74)	0,74 (0,56; 0,98)	TAK
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartość przeliczona z liczby dni podanych w publikacji – 419 dni

**wartość przeliczona z liczby dni podanych w publikacji – 253 dni

6.11.3. Progresja choroby

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

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej za pomocą badania radiograficznego (rPFS) także był statystycznie istotnie dłuższy u chorych leczonych enzalutamidem. Analizy w podgrupach podtrzymują wynik uzyskany dla populacji ITT. Wyjątek stanowiła jedynie podgrupa chorych stosujących dodatkowe kortykosteroidy, dla których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

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

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 40

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

Podgrupa	Badanie AFFIRM (EMA 2013, Scher 2013b, Sternberg 2013a, ASCO 2012, FDA 2012, Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Montgomery 2015, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS	
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N				
Dane estymowane					Dane estymowane					Dane estymowane			
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce]													
Populacja ITT		8,3 (5,8; 8,3)	800	3,0 (2,9; 3,7)	399	0,248 (0,204; 0,303)	8,5 (8,3; 11,1)	797	6,6 (5,6; 8,3)	398	0,63 (0,52; 0,78)	0,39 (0,30; 0,52)	TAK
Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w podgrupach [m-ce]													
Wiek	<75	8,2 (5,7; 8,3)	601	3,1 (2,9; 3,7)	295	0,290 (0,232; 0,364)	8,4 (b/d)	577	5,6 (b/d)	286	0,61 (0,474; 0,779)	0,48 (0,34; 0,66)	TAK
	≥75 lat	8,4 (8,2; 11,1)	199	2,9 (2,8; 3,0)	104	0,135 (0,086; 0,212)	11,0 (b/d)	220	8,5 (b/d)	111	0,76 (0,503; 1,155)	0,18 (0,10; 0,33)	TAK
Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	5,6 (4,7; 5,6)	381	3,1 (2,9; 3,7)	178	0,44 (0,33; 0,59)	8,3 (b/d)	260	5,6 (b/d)	138	0,66 (0,52; 0,85)	0,67 (0,46; 0,98)	TAK

Podgrupa		Badanie AFFIRM (EMA 2013, Scher 2013b, Sternberg 2013a, ASCO 2012, FDA 2012, Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Montgomery 2015, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Nie	8,6 (8,3; 11,1)	419	2,9 (2,9; 3,6)	221	0,145 (0,11; 0,19)	11,0 (b/d)	537	8,3 (b/d)	260	0,66 (0,43; 0,91)	0,22 (0,14; 0,35)	TAK
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [m-ce]													
Populacja ITT		8,3 (8,2; 9,4)	800	2,9 (2,8; 3,4)	399	0,404 (0,350; 0,466)	5,6 (5,6; 6,5)	797	3,6 (2,9; 5,5)	398	0,66 (0,58; 0,76)	0,61 (0,50; 0,75)	TAK
Analiza rPFS w podgrupach [m-ce]													
Wiek	<75	8,3 (8,0; 9,0)	601	2,9 (2,8; 3,8)	295	0,447 (0,379; 0,528)	5,6 (b/d)	577	3,0 (b/d)	286	0,66 (0,564; 0,776)	0,68 (0,54; 0,85)	TAK
	≥75 lat	9,9 (8,2; 11,0)	199	2,8 (2,7; 4,2)	104	0,271 (0,201; 0,367)	6,6 (b/d)	220	5,4 (b/d)	111	0,66 (0,506; 0,859)	0,41 (0,28; 0,61)	TAK

Podgrupa		Badanie AFFIRM (EMA 2013, Scher 2013b, Sternberg 2013a, ASCO 2012, FDA 2012, Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Montgomery 2015, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Przyjmowanie dodatkowych kortykosteroidów	Tak	5,6 (5,5; 6,5)	381	2,9 (2,8; 3,5)	178	0,60 (0,49; 0,73)	5,6 (b/d)	260	2,9 (b/d)	138	0,66 (0,53; 0,83)	0,91 (0,67; 1,23)	NIE
	Nie	11,1 (10,8; 12,2)	419	3,0 (2,8; 4,9)	221	0,255 (0,21; 0,32)	6,0 (b/d)	537	4,9 (b/d)	260	0,70 (0,59; 0,83)	0,36 (0,28; 0,48)	TAK
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka													

6.11.4. Odpowiedź na leczenie

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

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

Uzyskane wyniki mogą świadczyć o klinicznie istotnej różnicy między grupami (w opinii analityków). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 41).

W przypadku oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych w podgrupach chorych poniżej 75 r.ż. i chorych w co najmniej 75 r.ż. odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami ENZ+BSC i ABI+BSC, na korzyść grupy stosującej ENZ+BSC. Wynik należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na znaczną rozbieżność w okresach obserwacji – odpowiednio 14,4 m-ca i 20,2 m-ca. Obliczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 41

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

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (de Bono 2011, Saad 2011)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4						Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 12,8					Okres obserwacji uśredniony (około 13,6 m-ca)		
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥ 50% względem wartości początkowych)													
Populacja ITT	395 (54,0)	731	5 (1,5)	330	OR=76,41 (31,22; 187,04)	232 (29,1)	797	22 (5,5)	398	OR=7,02 (4,45; 11,08)	OR=10,88 (3,99; 29,73)	4 (3; 5)	TAK
					RD=0,53 (0,49; 0,56)					RD=0,24 (0,20; 0,27)	RD=0,29 (0,24; 0,34)		
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie)													
Populacja ITT	129 (28,9)	446	8 (3,8)	208	OR=10,17 (4,87; 21,23)	55 (14,0)	392	5 (2,8)	181	OR=5,74 (2,26; 14,61)	OR=1,77 (0,54; 5,82)	8 (6; 15)	TAK
					RD=0,25 (0,20; 0,30)					RD=0,11 (0,07; 0,15)	RD=0,14 (0,08; 0,20)		

GRADE: jakość danych – średnia/niska*, waga punktu końcowego – wysoka

*jakość średnia w przypadku oceny na podstawie PSA

Tabela 42

Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku stężenia PSA na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

Podgrupa		Badanie <i>AFFIRM</i> (Sternberg 2014a)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4						Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 20,2						Okres obserwacji rozbieżny	
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) w podgrupach													
Wiek	<75 lat	310 (51,6)	601	5 (1,7)	295	OR=61,79 (25,16; 151,73)	162 (28,1)	577	14 (4,9)	286	OR=7,58 (4,30; 13,37)	OR=8,15 (2,82; 23,59)	TAK
						RD=0,50 (0,46; 0,54)					RD=0,23 (0,19; 0,28)		
	\geq 75 lat	122 (61,3)	199	1 (1,0)	104	OR=163,19 (22,31; 1193,87)	75 (34,1)	220	9 (8,1)	111	OR=5,86 (2,81; 12,24)	OR=27,85 (3,34; 232,38)	
						RD=0,60 (0,53; 0,67)					RD=0,26 (0,18; 0,34)		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka													

6.11.5. Zdarzenia kostne

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

Różnic nie odnotowano także w częstości występowania zdarzeń kostnych po zastosowaniu analizowanych terapii w czasie 12 miesięcy.

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

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższych tabelach.

Tabela 43

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

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

Tabela 44

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń kosztnych na postawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (<i>Fizazi 2014</i>)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (<i>ChPL Zytiga</i> ®)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji [m-ce]: 12						Okres obserwacji [m-ce]: 12						12 m-cy	
Zdarzenia kosztne													
Populacja ITT	304 (38,0)	800	188 (47,1)	399	OR=0,69 (0,54; 0,88)	239 (30,0)	797	159 (39,9)	398	OR=0,64 (0,50; 0,83)	OR=1,08 (0,76; 1,53)	NIE	
					RD=-0,09 (-0,15; -0,03)					RD=-0,10 (-0,16; -0,04)	RD=0,01 (-0,07; 0,09)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka													

6.12. Ocena skuteczności ENZ względem ABI na podstawie badania obserwacyjnego

W badaniu *Caffo 2015b* analizowano skuteczność ENZ, ABI i KAB stosowanych po niepowodzeniu terapii docetakselem, w ramach II, III i IV linii leczenia chorych na przerzutowego CRPC. Wszyscy chorzy w pierwszej linii leczenia otrzymali DOC, w II linii otrzymali ENZ, ABI lub KAB. Do badania włączono chorych po niepowodzeniu II linii leczenia. Następnie, w ramach III linii leczenia analizowano 3 grupy chorych, przyjmujących odpowiednio ENZ, ABI lub KAB. Kolejną linię leczenia przyjęła niewielka liczba chorych, w większości terapia była zmieniona względem przyjętej w III linii. Z uwagi na sekwencyjne przyjmowanie leków u chorych mogło dojść do rozwoju oporności krzyżowej (docelowym miejscem działania tych leków jest receptor androgenowy a ekspozycja na jeden z ocenianych leków może wpływać na aktywność drugiego). W związku z powyższym wyniki badania należy traktować z ostrożnością.

Z uwagi na określone w rozdziale powyżej (Rozdział 6.4.2) kryteria włączenia z badania *Caffo 2015b* uwzględniono jedynie dane dotyczące chorych otrzymujących ENZ i ABI, ponieważ KAB nie jest potencjalnym komparatorem dla enzalutamidu.

Skuteczność ENZ względem ABI została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ czas przeżycia całkowitego;
- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie (na podstawie spadku stężenia PSA oraz na podstawie oceny tkanek miękkich).

Estymacja czasu w punktach końcowych typu czas do zdarzenia w III linii leczenia została przeprowadzona najprawdopodobniej na około 24 miesiące, z kolei estymacja czasu od rozpoczęcia terapii DOC wynosiła około 120 miesięcy. Wnioski te oparto o osie czasu dla OS przedstawione w publikacji tego badania, brak jednak szczegółowych danych, zwłaszcza danych pozwalających wnioskować o czasie estymacji dla II i IV linii leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.12.1. Czas przeżycia całkowitego

Dla populacji ITT w II linii leczenia mediana OS w grupie ENZ nie została osiągnięta, natomiast u chorych stosujących ABI mediana ta wynosiła 20 miesięcy. W III linii leczenia zarówno w populacji ITT jak i w przypadku podgrupy chorych po niepowodzeniu DOC i KAB dłuższą medianę OS odnotowano u chorych stosujących ABI. W przypadku IV linii leczenia, mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa u chorych stosujących ENZ niż w grupie ABI (odpowiednio 5 i 4 miesiące). W podgrupach po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI, mediana OS wynosiła 8 miesięcy u chorych w grupie ENZ, a u chorych otrzymujących ABI mediana nie została osiągnięta.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Caffo 2015b* określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 45.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania *Caffo 2015b* (dane estymowane)

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Czas przeżycia całkowitego							
II linia leczenia							
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC)	n/o (14; n/o)	28	20 (14; 30)	143	Nieemożliwe do obliczenia	b/d
III linia leczenia							
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	10 (5; n/o)	70	15 (6; 24)	80	-5 (b/d)	b/d
	Po niepowodzeniu DOC i KAB	13 (n/o)	21	15 (5; 25)*	68	-2 (b/d)	
	Po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI	8 (5; 11)*	49	n/o	12	Nieemożliwe do obliczenia	

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
IV linia leczenia							
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	5 (2; 7)	15	4 (4; n/o)	11	1 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

*95% CI

6.12.2. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Dla populacji ITT mediana PFS w II i III linii leczenia chorych była dłuższa w przypadku chorych stosujących ABI. Należy jednak zauważyć, że w przypadku podgrupy chorych po niepowodzeniu DOC i KAB, dłuższą medianę PFS odnotowano u chorych stosujących ENZ, a po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI oraz w IV linii leczenia chorych mediany PFS były identyczne w obu grupach.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Caffo 2015b* określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 46.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *Caffo 2015b* (dane estymowane)

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby							
II linia leczenia							
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC)	5 (3; 6)	28	7 (4; 10)	143	-2 (b/d)	b/d
III linia leczenia							
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	4 (2; 6)	70	5 (3; 10)	80	-1 (b/d)	b/d
	Po niepowodzeniu DOC i KAB	6 (3; 9)*	21	5 (3; 7)*	68	1 (b/d)	

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		Różnica median	IS
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N		
	Po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI	4 (3; 5)*	49	4 (3; 5)*	12	0 (b/d)	
IV linia leczenia							
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	5 (3; 7)	15	5 (3; n/o)	11	0 (b/d)	b/d
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka							

*95% CI

6.12.3. Odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA

W badaniu *Caffo 2015b* zarówno w II, III jak i IV linii leczenia chorych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ENZ i ABI dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 47.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny spadku stężenia PSA na podstawie badania *Caffo 2015b* w czasie 6 m-cy**

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		OR	RD	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie (spadek PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych)								
II linia leczenia**								
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC)	10 (35,7)	28	44 (30,8)	143	1,25 (0,53; 2,93)	0,05 (-0,14; 0,24)	NIE
III linia leczenia								
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	14 (20,0)	70	19 (23,8)	80	0,80 (0,37; 1,75)	-0,04 (-0,17; 0,09)	NIE
	Po niepowodzeniu DOC i KAB	4 (19,0)	21	18 (26,5)*	68	0,65 (0,19; 2,20)	-0,07 (-0,27; 0,12)	NIE
	Po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI	10 (20,4)	49	1 (8,3)	12	2,82 (0,32; 24,50)	0,12 (-0,07; 0,31)	NIE

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		OR	RD	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
IV linia leczenia**								
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	1 (6,7)	15	2 (18,2)	11	0,32 (0,03; 4,09)	-0,12 (-0,38; 0,15)	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

* odsetek obliczony dla liczby chorych wskazanych w publikacji, różni się on od odsetka wskazanego w publikacji

** brak danych o okresie obserwacji

6.12.4. Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich

W badaniu *Caffo 2015b* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami ENZ i ABI dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich na podstawie badania *Caffo 2015b* w czasie 6 m-cy**

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		OR	RD	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich								
II linia leczenia**								
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC)	2 (7,1)	28	20 (14,0)	143	0,47 (0,10; 2,15)	-0,07 (-0,18; 0,04)	NIE
III linia leczenia								
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	7 (10,0)	70	12 (15,0)	80	0,63 (0,23; 1,70)	-0,05 (-0,16; 0,06)	NIE
	Po niepowodzeniu DOC i KAB	2 (9,5)*	21	12 (17,6)	68	0,49 (0,10; 2,40)	-0,08 (-0,24; 0,07)	NIE
	Po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI	5 (10,2)	49	0 (0,0)	12	3,80 (0,39; 37,20)	0,10 (-0,03; 0,24)	NIE

Badanie	Podgrupa	ENZ		ABI		OR	RD	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
IV linia leczenia**								
<i>Caffo 2015b</i>	Populacja ITT (po niepowodzeniu DOC i 1 z nowych terapii (ENZ lub ABI lub KAB))	0 (0,0)	15	1 (9,1)	11	0,09 (0,002; 4,97)	-0,09 (-0,30; 0,11)	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka								

* odsetek obliczony dla liczby chorych wskazanych w publikacji, różni się on od odsetka wskazanego w publikacji

** brak danych o okresie obserwacji

6.13. Podsumowanie oceny skuteczności

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

ENZ+BSC vs PLC+BSC (badanie *AFFIRM*)

Udowodniono, iż ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu z PLC+BSC (także w analizie wrażliwości oraz w analizie w podgrupach – w przypadku większości podgrup). W przypadku podgrup chorych ze stanem sprawności 2, w podgrupach chorych z obecnymi przerzutami (do wątroby lub płuc), z obecną chorobą trzewną, w podgrupie chorych, którzy przyjęli przed badaniem co najmniej 2 cykle chemioterapii, chorych których czas trwania terapii docetakselem wynosił 4,4-7,2 m-ca oraz u których czas trwania terapii analogami LHRH wynosił 12,0-26,9 m-cy, chorych, u których odnotowano występowanie choroby nowotworowej wątroby lub płuc na początku badania a także chorych, u których stężenie PSA na początku badania wyniosło między 40 a 111 ng/ml i między 111 a 406 ng/ml – nie odnotowano różnic między terapiami. Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS są istotne klinicznie, także w większości przypadków w analizie w podgrupach (z wyjątkiem podgrup chorych z przerzutami do płuc oraz z obecnością nowotworowej choroby trzewnej (wątroby lub płuc)). Ponadto wykazano, iż ENZ+BSC istotnie zmniejsza częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby (siła interwencji nie jest jednak duża).

Odnotowano także, iż stosowanie ENZ+BSC wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P (wynik całkowity ogółem jak i w podgrupach oraz wyniki dla poszczególnych domen kwestionariusza). W grupie stosującej ENZ+BSC znamienne statystycznie rzadziej dochodziło do występowania objawów pogorszenia jakości życia (wynik ogółem i większość analizowanych podgrup).

Zarówno w przypadku oceny ogółem jak i oceny w podgrupach, dłuższą medianę czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P odnotowano u chorych stosujących ENZ+BSC niż w przypadku chorych z grupy PLC+BSC. W przypadku analizy za pomocą modeli MMRM, PMM i LMM

wyniki wskazują na mniejsze obniżenie wyniku kwestionariusza FACT-P, FACT-G oraz wskaźnika wyników badania i objawów CRPC w grupie ENZ+BSC niż u chorych otrzymujących PLC+BSC. Co ważne w częściach kwestionariusza dotyczących funkcjonowania w społeczeństwie/rodzinie oraz oceny emocjonalnej (analiza LMM) w grupie ENZ+BSC odnotowano poprawę jakości życia.

Enzalutamid wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z PLC+BSC w przypadku PFS ocenianego na podstawie stężenia PSA oraz oceny radiograficznej (w opinii analityków można przypuszczać, że uzyskane różnice są istotne także klinicznie), jedynie w przypadku PFS ocenianego na podstawie oceny radiograficznej w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby nie stwierdzono różnic między grupami. Stwierdzono ponadto przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC w zakresie odpowiedzi na leczenie (siła interwencji jest przeważnie duża) oraz w zakresie częstości występowania zmniejszania nasilenia bólu i redukcji progresji bólu. Różnice dla tych parametrów mogą być istotne także klinicznie (w opinii analityków). Ponadto, u chorych stosujących ENZ+BSC wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P oraz BPI-SF. W przypadku analizy w podgrupach jedynie u chorych stosujących dodatkowo kortykosteroidy nie wykazano występowania istotnych różnic między grupami dla zmiany nasilenia bólu według kwestionariusza BPI-SF.

Wykazano także, iż ENZ+BSC istotnie statystycznie oraz klinicznie (w opinii analityków) wydłuża czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych. Jedynie w przypadku analizy chorych leczonych w ośrodkach Ameryki Północnej i chorych stosujących bisfosfoniany nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Nie odnotowano by po zastosowaniu enzalutamidu istotnie zmniejszała się częstość występowania zdarzeń kostnych (zarówno w przypadku wyniku ogółem jak i poszczególnych rodzajów zdarzeń). Różnica na korzyść ENZ+BSC była widoczna przy uwzględnieniu częstości zdarzeń występujących w czasie 12 miesięcy (niewielka siła interwencji) oraz w przypadku podgrupy chorych przyjmujących ENZ+BSC przez co najmniej 12 miesięcy (stwierdzono dużą siłę interwencji).

ENZ+BSC vs ABI+BSC (porównanie z wybranym komparatorem)

Wykazano, iż enzalutamid jest terapią skuteczniejszą niż octan abirateronu w przypadku większości punktów końcowych. ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia chorych porównywalnie

do ABI+BSC, należy mieć jednak na względzie fakt, że efekt ABI+BSC nad PLC+BSC mógł zostać przeszacowany (w opinii NICE przedstawionej w rekomendacji pochodzącej z 2014 r. [72]), ma to następnie wpływ na wyniki porównania pośredniego, a tym samym uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością. W analizie wieloczynnikowej OS, w której wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, względem których odnotowano istotne różnice na początku badania – stwierdzono przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC. Analizę tą należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że w badaniach uwzględniano różne czynniki prognostyczne. W podgrupie chorych, którzy nie przyjmowali dodatkowo kortykosteroidów także wykazano przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC dla czasu przeżycia całkowitego. Na podstawie ocenianych dowodów naukowych nie ma podstaw by stwierdzić, że różnice w OS między lekami są istotne klinicznie.

Ponadto, udowodniono, iż stosowanie ENZ+BSC wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI+BSC (wynik całkowity, domena dotycząca funkcjonowania i domena dotycząca raka gruczołu krokowego). W przypadku domen takich jak: sprawność fizyczna, funkcjonowanie w społeczeństwie/rodzinie oraz ocena emocjonalna, nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami ENZ+BSC i ABI+BSC dla częstości występowania poprawy jakości życia. Ze względu na rozbieżności w długości okresów obserwacji obliczone parametry OR i RD należy traktować z ostrożnością. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia była dłuższa u chorych stosujących ABI+BSC niż u stosujących ENZ+BSC, odnotowano jednak różnice pomiędzy badaniami także w grupach stosujących PLC+BSC, przez co parametr względny HR jest jedynym wskaźnikiem, który może zostać wykorzystany do wnioskowania i świadczy o znamiennej statystycznie przewadze ENZ+BSC nad ABI+BSC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność ENZ+BSC względem ABI+BSC w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica istotna statystycznie), zarówno w ocenie na podstawie PSA, jak i radiograficznej. Warto jednak nadmienić, że mediana PFS na podstawie oceny PSA w grupach przyjmujących PLC+BSC różni się znacznie między badaniami *AFFIRM* i *COU-AA-301*, co może wynikać z rozbieżności w przyjmowanych terapiach w grupach PLC+BSC, z kolei PFS w grupach badanych jest zbliżony. Natomiast w ocenie PFS na podstawie badania radiograficznego widoczna jest przewaga grupy ENZ+BSC względem ABI+BSC przy zbliżonym PFS w grupach przyjmujących PLC+BSC. Przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie. Według analityków wykazane różnice między grupami dla tych

parametrów można uznać za klinicznie istotne. Nie stwierdzono jedynie różnic między terapiami w przypadku czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (odnotowano jednak znaczne różnice między grupami otrzymującymi PLC+BSC). Różnic nie stwierdzono także w przypadku częstości występowania zdarzeń kostnych.

Badanie *Caffo 2015b* zostało włączone do analizy, gdyż stanowi jedyne (odnalezione w czasie przeglądu systematycznego) badanie obserwacyjne, pozwalające ocenić praktyczną skuteczność analizowanych technologii. Należy jednak zauważyć, że badanie to posiada szereg ograniczeń tj. retrospektywny charakter, małą liczbę chorych stosujących oceniane w badaniu terapie (zwłaszcza w przypadku grupy otrzymującej ENZ, który był dostępny jedynie w ramach programów kompensacyjnych (ang. *compassionate-use programmes*)) oraz włączenie do badania wysoce selektywnej grupy chorych, czyli takiej w której można było zastosować III linię leczenia. W badaniu tym KAB, ABI i ENZ stosowano sekwencyjnie. U chorych mogło dojść do rozwoju oporności krzyżowej, gdyż docelowym miejscem działania wszystkich 3 ocenianych terapii jest receptor androgenowy, a ekspozycja na jeden z ocenianych leków może wpływać na aktywność drugiego. Zgodnie z opinią autorów badania czas przeżycia chorych od chwili rozpoczęcia III linii leczenia był zbliżony bez względu na stosowaną opcję terapeutyczną i nie zależał od stosowanego wcześniej leczenia. Przy zastosowaniu sekwencji dwóch kolejnych leków hormonalnych skuteczność leczenia w III linii wydawała się być mniejsza niż w przypadku zastosowania KAB przed lub po terapii hormonalnej ale różnica nie była istotna statystycznie. Nie wykazano, zatem przewagi żadnej z ocenianych terapii stosowanych w ramach III linii leczenia, bez względu na stosowane uprzednio leczenie. Z kolei wyniki pochodzące z IV linii leczenia świadczą o tym, że stosowanie terapii hormonalnej po niepowodzeniu leczenia III linii za pomocą ocenianych w badaniu terapii nie może być rutynową praktyką. Aktywność tych leków jest znacznie ograniczona w opisywanej grupie chorych. W związku z tym przedstawione wyniki tego badania należy traktować z ostrożnością. W badaniu *Caffo 2015b* w II linii leczenia mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie ENZ nie została osiągnięta, natomiast w u chorych stosujących ABI mediana ta wynosiła 20 miesięcy. W przypadku chorych stosujących ENZ i ABI w ramach III linii leczenia dłuższą medianę OS odnotowano w przypadku grupy ABI. W IV linii leczenia, mediana OS była dłuższa u chorych stosujących ENZ niż w grupie ABI. Dla populacji ITT mediana PFS w II i III linii leczenia chorych była dłuższa w przypadku chorych stosujących ABI. U chorych po niepowodzeniu DOC i KAB, dłuższą medianę PFS odnotowano u chorych stosujących ENZ. Dla podgrupy chorych po niepowodzeniu DOC i ENZ lub ABI oraz chorych stosujących leczenie w IV linii mediany PFS były identyczne w obu grupach. Na podstawie

danych przedstawionych w publikacji *Caffo 2015b* określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Ponadto, zarówno w II, III jak i IV linii leczenia chorych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami ENZ i ABI dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie (zarówno na podstawie spadku stężenia PSA jak i na podstawie oceny tkanek miękkich).

6.14. Ocena bezpieczeństwa ENZ+BSC względem PLC+BSC

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

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

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

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

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

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

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

na ilościowe przedstawienie wyników, które zostały zamieszczone w załączniku (Rozdział 10.1).

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

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

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

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

Szczegóły znajdują się poniżej.

Tabela 49.

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

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

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

6.14.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 50.

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

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane związane z odstawieniem leku				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	128 (16,0)	800	73 (18,3)	399
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	11 (2,8)	399
Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	102 (12,8)	800	61 (15,3)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

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

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

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

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

##dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 51.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	285 (35,6)	800	117 (29,3)	399

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	42 (5,3)	800	23 (5,8)	399
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenie płuc[#]				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*, **	66 (8,3)	800	18 (4,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	17 (2,1)	800	4 (1,0)	399
Zakażenia dróg moczowych				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	63 (7,9)	800	28 (7,0)	399
Ciężkie zakażenia dróg moczowych				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	7 (0,9)	800	5 (1,3)	399
Zakażenia górnych dróg oddechowych***				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	87 (10,9)	800	26 (6,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	1 (0,3)	399
Ciężkie zapalenie płuc[#]				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	13 (1,6)	800	6 (1,5)	399
Ciężkie zapalenie płuc (nieprowadzące do zgonu)[#]				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.;

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

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

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

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

Pomimo rozbieżności w czasie raportowania, odnotowano przewagę ENZ+BSC względem PLC+BSC w częstości występowania ciężkich nowotworów łagodnych, złośliwych i

nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), ciężkiego bólu nowotworowego oraz ciężkich przerzutów do kości.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 52.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
Ciężkie				
AFFIRM (EMA 2013)	33 (4,1)	800	21 (5,3)	399
Ciężkie bolesne przerzuty (nieprowadzące do zgonu)				
AFFIRM (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	3 (0,8)	399
Ciężki ból nowotworowy				
AFFIRM (EMA 2013)	8 (1,0)	800	5 (1,3)	399
Ciężki ból związany z przerzutami				
AFFIRM (EMA 2013)	12 (1,5)	800	3 (0,8)	399
Ciężkie przerzuty do kości				
AFFIRM (EMA 2013)	1 (0,1)	800	5 (1,3)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012

6.14.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 53

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

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

* dane raportowane do stycznia 2012

6.14.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 54.

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

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

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

* dane raportowane do stycznia 2012;

6.14.7. Zaburzenia psychiczne

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

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 55.

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

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

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

* dane raportowane do stycznia 2012;

** głównie halucynacje wzrokowe;

***większość halucynacji wizualnych ustąpiła samoistnie

6.14.8. Zaburzenia układu nerwowego

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

Szczegóły znajdują się poniżej w tabeli.

Tabela 56.

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

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

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zawroty głowy (ang. <i>dizziness/vertigo</i>)^{^^}				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	76 (9,5)	800	30 (7,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	800	2 (0,5)	399
Zespół ogona końskiego				
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399
Zgłoszone przez chorych zdarzenia niepożądane potencjalnie mogące być napadami drgawkowymi^{***}				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	18 (2,3)	800	8 (2,0)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.;

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

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

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

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

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

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

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

6.14.9. Zaburzenia serca

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

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 57.

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

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

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

**odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia;

*** dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.10. Zaburzenia naczyniowe

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

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 58.

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

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

* dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Można przypuszczać, iż stosowanie ENZ+BSC nie powoduje znaczącego zwiększenia częstości występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, a

wniosek taki można oprzeć o widoczne różnice w czasie raportowania zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 59.

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

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

*dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.12. Zaburzenia żołądka i jelit

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

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 60.

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

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie wymioty				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	8 (2,0)	399
Zaparcia				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	188 (23,5)	800	110 (27,6)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

*dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 61.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zaburzenia funkcjonowania wątroby*				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	6 (1,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia*				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	3 (0,4)	800	3 (0,8)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

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

6.14.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 62.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Suchość skóry				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Świąd				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	30 (3,8)	800	5 (1,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 63.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	516 (64,5)	800	259 (64,9)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	17 (4,3)	399
Artralgia				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	152 (19,0)	800	69 (17,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	164 (20,5)	800	69 (17,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	20 (2,5)	800	7 (1,8)	399
Bóle mięśni				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	50 (6,3)	800	26 (6,5)	399
Bóle mięśniowo-szkieletowe				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	116 (14,5)	800	46 (11,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	62 (7,8)	800	34 (8,5)	399
Ból kończyn				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	119 (14,9)	800	65 (16,3)	399
Ból kostny				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	101 (12,6)	800	61 (15,3)	399

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciężki ból kostny				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	4 (1,0)	399
Ciężki ból kostny (nieprowadzący do zgonu)				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399
Ból pleców				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	197 (24,6)	800	96 (24,1)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	211 (26,4)	800	97 (24,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	42 (5,3)	800	16 (4,0)	399
Ciężki ból pleców				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	7 (1,8)	399
Osłabienie mięśni				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	74 (9,3)	800	27 (6,8)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	78 (9,8)	800	27 (6,8)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	7 (1,8)	399
Sztynność mięśniowa				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	21 (2,6)	800	1 (0,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 64.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	185 (23,1)	800	97 (24,3)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	35 (4,4)	800	23 (5,8)	399
Częstomocz				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	38 (4,8)	800	10 (2,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399
Krwimocz				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	55 (6,9)	800	18 (4,5)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	4 (1,0)	399
Ciężki krwimocz				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399
Ciężki krwimocz (nieprowadzący do zgonu)				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	5 (1,3)	399
Ciężkie zatrzymanie moczu				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	8 (2,0)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 65.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Ogółem				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	506 (63,3)	800	231 (57,9)	399
Ciężkie				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	32 (4,0)	800	25 (6,3)	399
Gorączka				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	54 (6,8)	800	28 (7,0)	399
Ciężka gorączka				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	5 (1,3)	399
Obrzęk obwodowy				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	122 (15,3)	800	53 (13,3)	399
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	123 (15,4)	800	53 (13,3)	399
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	8 (1,0)	800	3 (0,8)	399
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego				
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	8 (2,0)	399

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

* dane raportowane do stycznia 2012 r.

** w tym: osłabienie i zmęczenie

6.14.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

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

Dane zostały szczegółowo zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 66.

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

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

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

*dane raportowane do stycznia 2012 r.

6.14.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

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

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 67.

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

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

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Minimum 3. stopień nasilenia				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399
Ciężkie upadki lub urazy związane z upadkami				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399
Urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku				
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)###	800	2 (0,5)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.;

**większość zdarzeń była przypadkowa;

***4. stopnia nasilenia;

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

większość zdarzeń (73%) była przypadkowa;

najczęściej raportowano niepatologiczne złamania (1%);

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

6.14.20. Parametry życiowe

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

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 68

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

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC	
	n (%)	N	n (%)	N
Ciśnienie rozkurczowe poniżej 50 mmHg i jego spadek o więcej niż 20 mmHg				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	9 (1,1)	800	3 (0,8)	399
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym ciśnieniem skurczowym lub rozkurczowym				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	46 (5,8)	800	18 (4,5)	399
Tętno poniżej 50 i jego spadek o więcej niż 20 BPM⁴¹				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	13 (1,6)	800	1 (0,3)	399
Tętno powyżej 120 i jego wzrost o więcej niż 30 BPM				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	4 (0,5)	800	5 (1,3)	399
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym tętnem				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	17 (2,1)	800	6 (1,5)	399
Temperatura powyżej 38°C i jej wzrost o więcej niż 1°C				
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	9 (1,1)	800	8 (2,0)	399
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

* dane raportowane do stycznia 2012 r.

⁴¹ang. *beats per minute* – liczba uderzeń na minutę

6.15. Ocena bezpieczeństwa ENZ+BSC względem ABI+BSC – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie z wykorzystaniem badania *Sun 2016* zostało zamieszczone jedynie w załączniku (jako analiza wrażliwości), ze względu na niski stopień homogeniczności względem badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*.

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

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

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

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

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

W ocenie bezpieczeństwa wykorzystano parametry dychotomiczne takie jak OR i RD. Przykładowo dla ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem parametr OR w wyniku porównania pośredniego wyniósł 0,53 (95% CI: 0,26; 1,08), co oznacza, że szansa wystąpienia takiego zdarzenia w grupie badanej stanowi 53% tej szansy w grupie kontrolnej. Z kolei parametr RD dla opisywanego zdarzenia wyniósł -0,05 (95% CI: -0,09; -0,01) i oznacza to, iż zastosowanie enzalutamidu będzie się wiązało z 5% mniejszym ryzykiem wystąpienia

ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w porównaniu z tym ryzykiem w grupie kontrolnej.

W przypadku bezpośredniego porównania ze względu na znaczną rozbieżność w okresie raportowania zdarzeń niepożądanych między grupami zdecydowano o jakościowej analizie danych, a w analizie ilościowej przedstawionej w załączniku odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH. Natomiast w niniejszym rozdziale, gdzie pośrednio porównano bezpieczeństwo stosowania ENZ+BSC względem ABI+BSC przedstawiono parametry NNT i NNH, ponieważ okres raportowania zdarzeń w tych grupach był zbliżony – około 8,9 m-ca (do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni) w grupie ABI+BSC).

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

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

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

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 6.9.

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

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.15.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między ENZ+BSC i ABI+BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń ciężkich⁴² ogółem oraz prowadzących do zgonu.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

⁴² dotyczy tylko kategorii zdarzenia niepożądane ogółem, w obrębie kategorii mogły wystąpić różnice dla poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych

Tabela 69.

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

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

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

6.15.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

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

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 70.

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

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

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

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

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

Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Ciężka gorączka												
2 (0,3)	800	5 (1,3)	399	OR=0,20 (0,04; 1,02)	5 (0,6)	791	9 (2,3)	394	OR=0,27 (0,09; 0,82)	OR=0,74 (0,10; 5,26)	n/d	NIE
				RD=-0,01 (-0,02; 0,001)					RD=-0,02 (-0,03; -0,0008)	RD=0,01 (-0,01; 0,03)		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

6.15.3. Zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie

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

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 71.

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

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014)				Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ+BSC		PLC+BSC		ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)				
n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	OR, RD (95% CI)				
Okres raportowania								Okres raportowania				
9,3 m-cy		4 m-ce		8,4 m-ca		4,6 m-ca		Okres obserwacji uśredniony (około 8,9 m-ca)				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia dróg moczowych												
63 (7,9)	800	28 (7,0)	399	OR=1,13 (0,71; 1,80) RD=0,01 (-0,02; 0,04)	105 (13,3)	791	29 (7,4)	394	OR=1,93 (1,25; 2,96) RD=0,06 (0,02; 0,09)	OR=0,59 (0,31; 1,10) RD=-0,05 (-0,10; -0,004)	NNT=20 (10; 250)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
Niedokrwistość												
115 (14,4)	800	76 (19,0)	399	OR=0,71 (0,52; 0,98) RD=-0,05 (-0,09; -0,001)	198 (25,0)	791	110 (27,9)	394	OR=0,86 (0,66; 1,13) RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	OR=0,83 (0,54; 1,25) RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
Nadciśnienie												
49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	OR=2,30 (1,18; 4,48) RD=0,03 (0,01; 0,06)	88 (11,1)	791	32 (8,1)	394	OR=1,42 (0,93; 2,16) RD=0,03 (-0,005; 0,06)	OR=1,62 (0,74; 3,57) RD=0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia												
Duszność												
79 (9,9)	800	39 (9,8)	399	OR=1,01 (0,68; 1,51) RD=0,001 (-0,03; 0,04)	116 (14,7)	791	49 (12,4)	394	OR=1,21 (0,85; 1,73) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	OR=0,83 (0,49; 1,42) RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit												
Biegunka												
171 (21,4)	800	70 (17,5)	399	OR=1,28 (0,94; 1,74) RD=0,04 (-0,01; 0,09)	156 (19,7)	791	58 (14,7)	394	OR=1,42 (1,02; 1,98) RD=0,05 (0,01; 0,09)	OR=0,90 (0,57; 1,42) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia												
9 (1,1)	800	1 (0,3)	399	OR=4,53 (0,57; 35,87) RD=0,01 (-0,0001; 0,02)	9 (1,1)	791	5 (1,3)	394	OR=0,90 (0,30; 2,69) RD=-0,001 (-0,01; 0,01)	OR=5,03 (0,48; 52,44) RD=0,01 (-0,003; 0,03)	n/d	NIE
Ból brzucha												
41 (5,1)	800	23 (5,8)	399	OR=0,88 (0,52; 1,49) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	102 (12,9)	791	47 (11,9)	394	OR=1,09 (0,76; 1,58) RD=0,01 (-0,03; 0,05)	OR=0,81 (0,43; 1,53) OR=-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014)				Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)			OR, RD (95% CI)
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Nudności												
265 (33,1)	800	167 (41,9)	399	OR=0,69 (0,54; 0,88) RD=-0,09 (-0,15; -0,03)	258 (32,6)	791	130 (33,0)	394	OR=0,98 (0,76; 1,27) RD=-0,004 (-0,06; 0,05)	OR=0,70 (0,49; 1,00) RD=-0,09 (-0,17; -0,005)	NNT=12 (6; 200)	TAK
Wymioty												
130 (16,3)	800	88 (22,1)	399	OR=0,69 (0,51; 0,93) RD=-0,06 (-0,11; -0,01)	191 (24,1)	791	101 (25,6)	394	OR=0,92 (0,70; 1,22) RD=-0,01 (-0,07; 0,04)	OR=0,75 (0,50; 1,13) RD=-0,05 (-0,12; 0,02)	n/d	NIE
Zaparcia												
188 (23,5)	800	110 (27,6)	399	OR=0,81 (0,61; 1,06) RD=-0,04 (-0,09; 0,01)	223 (28,2)	791	126 (32,0)	394	OR=0,84 (0,64; 1,09) RD=-0,04 (-0,09; 0,02)	OR=0,96 (0,66; 1,42) RD=0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych												
Zaburzenia funkcjonowania wątroby												
8 (1,0)	800	6 (1,5)	399	OR=0,66 (0,23; 1,92) RD=-0,01 (-0,02; 0,01)	89 (11,3)	791	35 (8,9)	394	OR=1,30 (0,86; 1,96) RD=0,02 (-0,01; 0,06)	OR=0,51 (0,16; 1,58) RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia												
3 (0,4)	800	3 (0,8)	399	OR=0,50 (0,10; 2,47)	30 (3,8)	791	14 (3,6)	394	OR=1,07 (0,56; 2,04)	OR=0,47 (0,08; 2,63)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014)				Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				OR, RD (95% CI)
				RD=-0,004 (-0,01; 0,01)					RD=0,002 (-0,02; 0,03)	RD=-0,01 (-0,03; 0,02)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
Artralgia												
152 (19,0)	800	69 (17,3)	399	OR=1,12 (0,82; 1,54) RD=0,02 (-0,03; 0,06)	239 (30,2)	791	95 (24,1)	394	OR=1,36 (1,03; 1,80) RD=0,06 (0,01; 0,11)	OR=0,82 (0,54; 1,25) RD=-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
Ból kończyn												
119 (14,9)	800	65 (16,3)	399	OR=0,90 (0,65; 1,25) RD=-0,01 (-0,06; 0,03)	156 (19,7)	791	82 (20,8)	394	OR=0,93 (0,69; 1,26) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	OR=0,97 (0,62; 1,51) RD=0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Ból kostny												
101 (12,6)	800	61 (15,3)	399	OR=0,80 (0,57; 1,13) RD=-0,03 (-0,07; 0,02)	216 (27,3)	791	117 (29,7)	394	OR=0,89 (0,68; 1,16) RD=-0,02 (-0,08; 0,03)	OR=0,90 (0,58; 1,39) RD=-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE
Ból pleców												
197 (24,6)	800	96 (24,1)	399	OR=1,03 (0,78; 1,36) RD=0,01 (-0,05; 0,06)	262 (33,1)	791	141 (35,8)	394	OR=0,89 (0,69; 1,15) RD=-0,03 (-0,08; 0,03)	OR=1,16 (0,79; 1,69) RD=0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)				Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014)				Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ+BSC		PLC+BSC		ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)				
n (%)	N	n (%)	N	OR, RD (95% CI)	n (%)	N	n (%)		N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych												
Krwimocz												
52 (6,5)	800	18 (4,5)	399	OR=1,47 (0,85; 2,55) RD=0,02 (-0,01; 0,05)	73 (9,2)	791	34 (8,6)	394	OR=1,08 (0,70; 1,65) RD=0,01 (-0,03; 0,04)	OR=1,36 (0,68; 2,73) RD=0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
Gorączka												
54 (6,8)	800	28 (7,0)	399	OR=0,96 (0,60; 1,54) RD=-0,003 (-0,03; 0,03)	80 (10,1)	791	36 (9,1)	394	OR=1,12 (0,74; 1,69) RD=0,01 (-0,03; 0,05)	OR=0,86 (0,46; 1,60) RD=-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Obrzęk obwodowy												
122 (15,3)	800	53 (13,3)	399	OR=1,17 (0,83; 1,66) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	212 (26,8)	791	75 (19,0)	394	OR=1,56 (1,16; 2,10) RD=0,08 (0,03; 0,13)	OR=0,75 (0,48; 1,18) RD=-0,06 (-0,12; 0,004)	n/d	NIE
Oslabienie												
140 (17,5)	800	67 (16,8)	399	OR=1,05 (0,76; 1,45) RD=0,01 (-0,04; 0,05)	122 (15,4)	791	54 (13,7)	394	OR=1,15 (0,81; 1,62) RD=0,02 (-0,03; 0,06)	OR=0,91 (0,57; 1,47) RD=-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012, EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014)					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zmęczenie												
269 (33,6)	800	116 (29,1)	399	OR=1,24 (0,95; 1,60)	372 (47,0)	791	174 (44,2)	394	OR=1,12 (0,88; 1,43)	OR=1,11 (0,78; 1,58)	n/d	NIE
				RD=0,05 (-0,01; 0,10)					RD=0,03 (-0,03; 0,09)	RD=0,02 (-0,06; 0,10)		
Minimum 3. stopień nasilenia												
50 (6,3)	800	29 (7,3)	399	OR=0,85 (0,53; 1,37)	72 (9,1)	791	41 (10,4)	394	OR=0,86 (0,58; 1,29)	OR=0,99 (0,53; 1,84)	n/d	NIE
				RD=-0,01 (-0,04; 0,02)					RD=-0,01 (-0,05; 0,02)	RD=0,00 (-0,05; 0,05)		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

6.16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ENZ została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊗ badanie jednoramienne *Joshua 2015*;
- ⊗ *PRAC*⁴³ 2014, *PRAC 2015a*, *PRAC 2015b* i *PRAC 2015c*;
- ⊗ komunikat *EMA 2015*;
- ⊗ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi®*;
- ⊗ *FDA 2012* i komunikaty FDA z 2012 i 2015 roku;
- ⊗ dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

6.16.1. Ocena bezpieczeństwa ENZ na podstawie badania jednoramiennego

Badanie *Joshua 2015* przeprowadzono po pomyślnym zakończeniu badania *AFFIRM* i przed wdrożeniem komercyjnego dostępu do terapii enzalutamidem w Ameryce Północnej. Badanie to miało na celu umożliwienie dostępu do enzalutamidu przed podjęciem ostatecznej decyzji regulacyjnej, chorym na mCRPC. W badaniu *Joshua 2015* uczestniczyła duża (>500 osób) grupa chorych, u których wystąpiła progresja choroby mimo zastosowania uprzednich terapii i u których nie ma (w opinii badaczy) zadowalającej terapii alternatywnej. W badaniu *Joshua 2015* oceniono profil bezpieczeństwa enzalutamidu, umożliwiając dokładniejsze odzwierciedlenie doświadczeń chorych niż w przypadku randomizowanych badań klinicznych (łagodniejsze kryteria włączenia chorych).

⁴³ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

W poniższych podrozdziałach przedstawiono częstość występowania:

- ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem;
- ⊗ ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ⊗ zdarzeń niepożądanych.

6.16.1.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem

Poszczególne zdarzenia z kategorii ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem wystąpiły jedynie u pojedynczych chorych stosujących ENZ. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądany, jakie odnotowano u chorych stosujących ENZ w badaniu *Joshua 2015* były drgawki, które wystąpiły u 0,8% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 72.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem					
Zaburzenia układu nerwowego					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Drgawki	Ogółem	4* (0,8)	507
Zaburzenia żołądka i jelit					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Wymioty	Ogółem	2 (0,4)	507
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Astenia	Ogółem	3 (0,6)	507
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

* u 2 chorych stwierdzono jednocześnie przerzuty do mózgu, a u 1 encefalomalację ze stłuczeniami krwotocznymi

6.16.1.2. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem

W badaniu *Joshua 2015* u chorych stosujących ENZ zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem (wszystkie stopnie nasilenia) odnotowano u ponad 55% chorych. Należy jednak zauważyć, że działania niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły

jedynie u 14% chorych stosujących ENZ. W ramach poszczególnych kategorii, nadciśnienie ogółem wystąpiło u 1% chorych, zaś hepatotoksyczności nie odnotowano u żadnego chorego stosującego ENZ.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	280 (55,2)	507
			≥3.	72 (14,2)	
			5.	4 (0,8)*	
Zaburzenia naczyniowe					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Nadciśnienie	Ogółem	5 (1,0)	507
			2.	4 (0,8)	
			≥3.**	1 (0,2)	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Hepatotoksyczność	Ogółem	0 (0,0)	507
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

* w tym u 3 chorych odnotowano zdarzenia prawdopodobnie związane ze stosowanym leczeniem (incydent mózgowo-naczyniowy, ostry zawał mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego) a u 1 chorego zgon uznano za możliwe związany z leczeniem (zgodnie z protokołem badania)

** nie obserwowano przypadków nadciśnienia w >3. stopniu nasilenia

6.16.1.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpiły u 28% chorych uczestniczących w badaniu *Joshua 2015*. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń najczęściej odnotowywano progresję choroby ogółem (około 8% chorych). Pozostałe zdarzenia wystąpiły nie częściej niż u 2% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 74.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	143 (28,2)	507

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
			≥3.	128 (25,2)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Zapalenie płuc	Ogółem	10 (2,0)	507
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Niedokrwistość	Ogółem	8 (1,6)	507
Zaburzenia naczyniowe					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Nadciśnienie	Ogółem	0 (0,0)	507
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Ból pleców	Ogółem	7 (1,4)	507
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Progresja choroby	Ogółem	40 (7,9)	507
		Astenia	Ogółem	9 (1,8)	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

6.16.1.4. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Joshua 2015* u chorych stosujących ENZ zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u ponad 88% chorych. Należy jednak zauważyć, że u ponad 45% chorych odnotowane zdarzenia niepożądane miały jedynie 1. lub 2. stopień nasilenia. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń w co najmniej 3. stopniu nasilenia, najczęściej występowały u chorych: zmęczenie (9,9%) i niedokrwistość (6,5%). Pozostałe zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały nie częściej niż u 3% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 75.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	447 (88,2)	507
			1.-2.	230 (45,4)	
			≥3.#	217 (42,8)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
<i>Joshua 2015</i>	ENZ	Niedokrwistość	Ogółem	60 (11,8)	507
			≥3.	33 (6,5)	

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Joshua 2015	ENZ	Jadłowstręt	Ogółem	75 (14,8)	507
			≥3.	8 (1,6)	
		Obrzęk obwodowy	Ogółem	58 (11,4)	
			≥3.	1 (0,2)	
Zaburzenia psychiczne					
Joshua 2015	ENZ	Zaburzenia poznawcze/upośledzenie pamięci*^^	Ogółem	23 (4,5)	507
			≥3.	6 (1,2)	
		Halucynacje*^^^	Ogółem	8 (1,6)	
			≥3.	0 (0,0)	
Zaburzenia układu nerwowego					
Joshua 2015	ENZ	Utrata przytomności*	Ogółem	1 (0,2)	507
			≥3.	1 (0,2)	
		Drgawki*##	Ogółem	4 (0,8)	
			≥3.	3 (0,6)	
Zaburzenia naczyniowe					
Joshua 2015	ENZ	Nadciśnienie*	Ogółem	12 (2,4)	507
			2.	8 (1,6)	
			≥3.^	3 (0,6)	
		Istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia skurczowego krwi**	Ogółem	4 (0,8)##	
		Istotne klinicznie zwiększenie ciśnienia rozkurczowego krwi***	Ogółem	1 (0,2)##	
Zaburzenia żołądka i jelit					
Joshua 2015	ENZ	Nudności	Ogółem	115 (22,7)	507
			≥3.	12 (2,4)	
		Wymioty	Ogółem	52 (10,3)	
			≥3.	8 (1,6)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Joshua 2015	ENZ	Ból pleców	Ogółem	52 (10,3)	507
			≥3.	14 (2,8)	
		Ból stawów	Ogółem	51 (10,1)	
			≥3.	9 (1,8)	
		Złamania niepatologiczne*	Ogółem	7 (1,4)	
			≥3.	4 (0,8)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Joshua 2015	ENZ	Zmęczenie	Ogółem	198 (39,1)	507

Badanie (publikacja)	Interwencja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
			≥3.	50 (9,9)	
Badania diagnostyczne					
Joshua 2015	ENZ	Obniżenie liczby neutrofilii*	Ogółem	7 (1,4)	507
			≥3.	4 (0,8)	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					
Joshua 2015	ENZ	Upadek*	Ogółem	12 (2,4)	507
			≥3.	3 (0,6)	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna					

[^] nie obserwowano przypadków nadciśnienia w >3. stopniu nasilenia

^{^^} w tym amnezja, upośledzenie pamięci, zaburzenia poznawcze, upośledzenie skupienia uwagi

^{^^^} w tym omamy, halucynacje słuchowe i halucynacje wizualne

* rozpatrywane jako zdarzenie szczególnego zainteresowania

** przykładowo ≥180 mm Hg i wzrost o ≥20 mm Hg względem wartości początkowych

*** przykładowo ≥105 mm Hg i wzrost o ≥15 mm Hg względem wartości początkowych

przy czym u 147 (29,0%) chorych wystąpiły zdarzenia w 3. stopniu nasilenia, u 20 (3,9%) zdarzenia w 4. stopniu nasilenia a u 50 (9,9%) chorych zdarzenia w 5. stopniu nasilenia tj. zdarzenie prowadzące do zgonu – najczęstszą przyczyną zgonu była progresja nowotworu złośliwego (u 39 chorych, 7,7%), przy czym u 2 chorych występowała też inna przyczyna zgonu tj. perforacja przewodu pokarmowego oraz posocznica. Pozostałe zdarzenia prowadzące do zgonu to: udar, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, niedokrwistość, zgon nieopisany, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność wątroby związana z obecnością przerzutów do wątroby, zatrzymanie akcji serca i krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego

stwierdzono nadciśnienie w wywiadzie

6.16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono dwa dokumenty wydane przez *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) odnoszące się do enzalutamidu.

PRAC 2014

W dokumencie PRAC z 2014 roku Komisja zwraca uwagę na 33 przypadki bólu mięśni u chorych otrzymujących enzalutamid. Podkreślono również możliwość neurologicznego pochodzenia skurczy, drgania i osłabienia mięśni.

PRAC 2015a

Komisja zaleciła także by podmiot odpowiedzialny w następnym dokumencie PBRER zamieścił m.in. informację o liczbie chorych utraconych, którzy nie otrzymali enzalutamidu wraz z krótkim opisem tych przypadków. Dane te nie są jednak jeszcze dostępne.

Zalecono także by podmiot odpowiedzialny zamieścił w kolejnym dokumencie PBRER przegląd częstości występowania obrzęku obwodowego, astenii i zmęczenia oraz dokonał analizy czy wystąpienie tych zdarzeń miało związek ze stosowaniem ENZ. Jak dotąd w dokumencie PBRER zamieszczono wyniki analizy częstości występowania obrzęku obwodowego, w której nie potwierdzono związku między stosowaniem enzalutamidu a występowaniem tego zdarzenia. Dla astenii i zmęczenia dane nie są jeszcze dostępne.

W oparciu o ocenę skuteczności i bezpieczeństwa, komisja oceniła stosunek korzyści i zagrożeń dla produktu leczniczego Xtandi® jako korzystny.

PRAC 2015b

Komisja zaleciła by podmiot odpowiedzialny zaktualizował dokument ChPL i zamieścił w nim informację o odnotowaniu u chorych stosujących ENZ zdarzeń niepożądanych o nieznaney częstości: trombocytopenia i biegunka. Dane te nie są jeszcze dostępne.

W dokumencie zalecono także dokonanie w ramach kolejnego raportu PBRER przeglądu częstości występowania: przypadków przedawkowania, przypadków przejściowego zaburzenia tętnic wieńcowych, myśli samobójczych związanych z depresją i depresji a także przypadków samobójstw zakończonych śmiercią oraz przeglądu częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obrębie skóry o ciężkim stopniu nasilenia. W dokumencie PBRER otrzymanym od Zamawiającego uwzględniono przegląd częstości występowania wszystkich zdarzeń wskazanych w komunikacie PRAC. W wyniku analizy nie wykazano istnienia związku ENZ z występowaniem przypadków przedawkowania, przypadków przejściowego zaburzenia tętnic wieńcowych, myśli samobójczych związanych z depresją i depresji a także przypadków samobójstw zakończonych śmiercią. Nie potwierdzono także istnienia związku między podaniem ENZ a wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w obrębie skóry o ciężkim stopniu nasilenia.

W oparciu o ocenę skuteczności i bezpieczeństwa, komisja oceniła stosunek korzyści i zagrożeń dla produktu leczniczego Xtandi® jako korzystny.

PRAC 2015c

W kolejnym dokumencie z 2015 roku wskazano na upośledzenie funkcji wątroby związane z przyjmowaniem Xtandi®.

6.16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatu EMA 2015

W komunikacie EMA wydanym w 2015 roku, który dotyczy dokumentu *PSUR* obejmującego okres od 21 grudnia 2013 roku do 30 sierpnia 2014 roku zwrócono uwagę na, znaczną częstość raportowania wysypki, obrzęku języka, obrzęku ust, obrzęku gardła oraz wymiotów. Zwrócono również uwagę na 384 zgłoszone przypadki wystąpienia nudności, z czego 25 było czasowo powiązane z przyjmowaniem enzalutamidu. EMA zaleca podmiotowi odpowiedzialnemu zamieszczenie tych zdarzeń w ChPL Xtandi®.

6.16.4. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL Xtandi®

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w *ChPL Xtandi®* została przedstawiona na podstawie badań włączonych do niniejszej analizy, nie powielano więc profilu bezpieczeństwa przedstawionego w tym dokumencie, przedstawiono jednak jako uzupełniające dane, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ENZ.

6.16.4.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Ryzyko napadów padaczkowych

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Xtandi® u chorych z napadami padaczkowymi w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia takimi jak pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu, przerzuty do mózgu lub alkoholizm. Ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych może być zwiększone u chorych przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Xtandi® rzadko zgłaszano zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES jest odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać. Zespołowi może towarzyszyć nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U chorych, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania produktu Xtandi®.

Stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Enzalutamid jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. Przed wprowadzeniem terapii enzalutamidem należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów. 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 enzalutamidu z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli produkt Xtandi® jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez

CYP2C9 (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego.

Zaburzenia czynności nerek

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano wydłużenie okresu półtrwania produktu leczniczego, co może wiązać się ze zwiększoną dystrybucją tkankową. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane, można jednak przewidzieć, że czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym wydłuży się, a czas do osiągnięcia maksymalnego działania farmakologicznego jak również czas wystąpienia i zmniejszenia indukcji enzymów może się zwiększyć.

Istniejące choroby układu krążenia

Ponieważ z badań klinicznych III 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 NYHA (ang. *New York Heart Association*), z wyjątkiem przypadków gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła $\geq 45\%$, chorych z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Xtandi® tym chorym.

Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT

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

Stosowanie w czasie chemioterapii

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczność produktu Xtandi® w czasie chemioterapii. Jednoczesne podawanie enzalutamidu nie ma klinicznie istotnego wpływu na

farmakokinetykę podawanego dożylnie docetakselu, jednak nie można wykluczyć zwiększenia częstości występowania neutropenii indukowanej docetakselem.

Substancje pomocnicze

Produkt Xtandi® zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu enzalutamidu obserwowano reakcje nadwrażliwości, m.in. obrzęk języka, obrzęk warg i obrzęk gardła.

6.16.5. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie FDA

W dokumencie wydanym przez FDA w 2012 roku [128] wskazano na ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych u chorych stosujących produkt leczniczy Xtandi®. Reakcja ta wystąpiła u 0,9% chorych. Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xtandi® u chorych, u których wystąpił napad padaczkowy, u chorych z czynnikami predysponującymi do wystąpienia napadu lub u chorych stosujących jednocześnie leki, które mogą obniżać próg drgawkowy. W badaniach klinicznych oceniających ENZ, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 5\%$) należały: astenia/zmęczenie, ból pleców, biegunka, ból stawów, uderzenia gorąca, obrzęk obwodowy, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, osłabienie mięśni, zawroty głowy, bezsenność, zakażenie dolnych dróg oddechowych, ucisk rdzenia kręgowego, zespół ogona końskiego, krwimocz, parestezje, niepokój i nadciśnienie.

W sierpniu 2012 roku na stronie FDA ukazał się komunikat dotyczący 5 zdarzeń niepożądanych zidentyfikowanych po wprowadzeniu leku na rynek. Wskazano nadwrażliwość, niedokrwistość, wysypkę, nudności i wymioty.

Dodatkowo zgodnie z komunikatem zamieszczonym na stronie FDA w sierpniu 2015 roku [153] istnieją doniesienia o występowaniu przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii u chorych stosujących produkt leczniczy Xtandi®. PRES jest zaburzeniem neurologicznym, w ramach którego mogą występować szybko postępujące objawy takie jak napady drgawkowe, ból głowy, senność, zmieszanie, ślepotą, inne zaburzenia neurologiczne lub zaburzenia

widzenia, którym może towarzyszyć nadciśnienie. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia na podstawie badania obrazowego mózgu np. rezonansu magnetycznego. U chorych, u których wystąpi PRES należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Xtandi®.

6.16.6. ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports) odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do stycznia 2016. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

Tabela 76.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych enzalutamidem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	467
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 935
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	221
Zaburzenia układu immunologicznego	36
Zaburzenia endokrynologiczne	15
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	610
Zaburzenia psychiczne	452
Zaburzenia układu nerwowego	1 242
Zaburzenia w obrębie oka	105
Zaburzenia ucha i błędnika	76
Zaburzenia serca	339
Zaburzenia naczyniowe	373
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	470
Zaburzenia żołądka i jelit	1 105
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	99
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	305
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	686
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	318
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	35

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 022
Badania diagnostyczne	1 019
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 051
Uwarunkowania społeczne	66
Procedury medyczne i chirurgiczne	619

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz badania diagnostyczne.

6.17. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

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

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

ENZ+BSC vs PLC+BSC (badanie *AFFIRM*)

Wykazano, iż profil bezpieczeństwa ENZ+BSC jest korzystny w porównaniu z PLC+BSC.

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych przeprowadzono analizę jakościową przedstawionych wyników. Natomiast analizę ilościową, ze względu na znaczne ograniczenia, przedstawiono w załączniku (Rozdział 10.1).

Na podstawie odsetków przedstawionych w badaniu *AFFIRM* można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ+BSC względem PLC+BSC może być nawet korzystniejszy. Należy uwzględnić fakt, że czas w jakim raportowano zdarzenia w grupie ENZ+BSC był ponad dwukrotnie dłuższy względem czasu raportowania w grupie BSC. Mimo różnic w czasie raportowania, stosowanie ENZ+BSC zazwyczaj nie wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, co świadczy na korzyść opiniowanej technologii.

ENZ+BSC vs ABI+BSC (porównanie z wybranym komparatorem)

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

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami jednoramiennego badania *Joshua 2015* enzalutamid jest dobrze tolerowany u chorych na mCRPC stosujących uprzednio docetaksel. Większość zdarzeń niepożądanych jakie odnotowano w badaniu miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Populacja chorych uczestniczących w badaniu *Joshua 2015* różniła się od chorych włączonych do badania *AFFIRM*. U chorych tych występowała bardziej zaawansowana postać choroby i gorszy stan sprawności w skali ECOG. Należy także zwrócić uwagę na odmienną metodykę badań *Joshua 2015* i *AFFIRM* (odpowiednio obserwacyjne i randomizowane) oraz znacznie różniące się mediany czasu trwania leczenia chorych. Pomimo tych różnic otrzymane wyniki wskazują, że profil bezpieczeństwa enzalutamidu przedstawiony w badaniu *Joshua 2015* i w badaniu *AFFIRM* jest spójny. W badaniu *Joshua 2015* nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem enzalutamidu u chorych na mCRPC, a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w obu badaniach było zmęczenie.

Mediana czasu trwania leczenia do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu w ogólnej populacji chorych w badaniu *Joshua 2015* wynosiła 4,6 miesiąca (95%CI: 3,8; 5,4). Należy zauważyć jednak, że w przypadku chorych stosujących uprzednio octan abirateronu mediana ta była krótsza i wynosiła 4,4 miesiąca (95%CI: 3,5; 5,3).

Na podstawie zaleceń przedstawionych w komunikatach PRAC można przypuszczać, że bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu będzie w przyszłości monitorowane jeszcze dokładniej, co pozwoli na uniknięcie wystąpienia wielu działań niepożądanych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania enzalutamidu dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami padaczkowymi lub z ryzykiem ich wystąpienia.

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu przedstawiony w ADRReports jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych (eksperymentalnego jak i obserwacyjnego).

6.18. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Ograniczenia

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

- ⊗ część wyników uwzględnionych w analizie została zaczerpnięta z abstraktów lub posterów konferencyjnych, są to dane o obniżonej wiarygodności i należy je traktować z ostrożnością;
- ⊗ nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących opiniowaną technologię medyczną z wybranym potencjalnym komparatorem;
- ⊗ homogeniczność badań *AFFIRM* i *COU-AA-301* zakwalifikowanych do porównania pośredniego (podstawowa analiza) oceniono jako średnią; założono konserwatywnie, iż wspólna referencja (PLC+BSC) jest wystarczająco spójna do przeprowadzenia porównania pośredniego ENZ+BSC vs ABI+BSC, pomimo, iż w badaniach przedstawione są informacje, że chorzy mogli stosować dane leczenie (np. prednizon w badaniu *AFFIRM* lub bisfosfonian w badaniu *COU-AA-301*), co nie jest jednoznaczne z tym, że wszyscy chorzy dane leczenie przyjmowali; główną różnicą we wspólnej referencji (PLC+BSC) przyjmowanej w obydwu badaniach jest prednizon przyjmowany obowiązkowo w badaniu *COU-AA-301*;
- ⊗ homogeniczność badań *AFFIRM* i *Sun 2016* (w tym także metaanaliza badań *COU-AA-301* i *Sun 2016*) została oceniona jako niska. Badanie *Sun 2016* jest badaniem pomostowym symulującym badanie *COU-AA-301*, przeprowadzone na chorych rasy żółtej. Badanie heterogeniczne względem *COU-AA-301* (utrudnione wykonanie wiarygodnej metaanalizy) oraz względem *AFFIRM* (utrudnione wykonanie wiarygodnego porównania pośredniego). Heterogeniczność zaobserwowano w zakresie: populacji (rasa, wielkość próby, stopień złośliwości nowotworu wg skali Gleasona), metodyki (moc testu statystycznego określana dla punktu końcowego PFS, natomiast w badaniach *AFFIRM* i *COU-AA-301* dla OS) oraz punktów końcowych (wyniki dla istotnego punktu końcowego jakim jest OS różnią się znacząco, w odróżnieniu od badania *COU-AA-301*, nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami);

-
- ⊕ w analizie uwzględniono tylko najdłuższe okresy obserwacji, z wyjątkiem sytuacji w której uwzględnienie innego okresu obserwacji umożliwiłoby wykonanie porównania pośredniego;
 - ⊕ w przypadku części punktów końcowych odnotowano nieznaczne różnice w definicjach oraz w okresie raportowania, co może wpływać na jakość porównań pośrednich ENZ+BSC względem ABI+BSC;
 - ⊕ analizę bezpieczeństwa ENZ+BSC względem PLC+BSC w głównej części dokumentu przedstawiono jedynie jakościowo ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji; dodatkowo przedstawiono także analizę ilościową, którą zamieszczono w załączniku analizy, w tym przypadku odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH, a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością;
 - ⊕ w analizie skuteczności odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH podczas analizy punktów końcowych, w których zidentyfikowano rozbieżności w okresie raportowania punktu końcowego (porównanie pośrednie ENZ+BSC vs ABI+BSC jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P), a parametry OR i RD dla tych porównań należy traktować z ostrożnością;
 - ⊕ w badaniach *AFFIRM* i *COU-AA-301* w protokołach zaplanowano przeprowadzenie analiz w podgrupach wyłącznie dla OS, natomiast w publikacjach wykonano analizę w podgrupach także dla innych punktów końcowych – takie wyniki należy traktować z ostrożnością;
 - ⊕ analiza wieloczynnikowa OS przedstawiona w porównaniu pośrednim ENZ+BSC względem ABI+BSC może być obciążona błędem ze względu na możliwe różnice w doborze czynników w obydwu badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim; nie ma pewności co do spójności w czynnikach prognostycznych uwzględnianych w każdym z badań; w badaniu *AFFIRM* uwzględniono:
 - ⊕ wynik w ECOG;
 - ⊕ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF – największe nasilenie bólu w ostatnich 24 godzinach;
-

- ⊗ rodzaj progresji;
- ⊗ choroba trzewna na początku badania;
- ⊗ poziom hemoglobiny na początku badania;
- ⊗ poziom fosfatazy zasadowej w surowicy na początku badania.

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

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

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

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

- ⊗ włączone do analizy badanie *Caffo 2015b* ma charakter retrospektywny, jest więc ono oparte na danych wcześniej zarejestrowanych; liczebność grup chorych stosujących terapie oceniane w badaniu *Caffo 2015b* jest niewielka (zwłaszcza w przypadku grupy otrzymującej ENZ, który był dostępny jedynie w ramach programów kompensacyjnych (ang. *compassionate-use programmes*);
- ⊗ do badania *Caffo 2015b* zakwalifikowano wysoce selektywną grupę chorych, u których istniała możliwość zastosowania III linii leczenia RGK;
- ⊗ w badaniu *Caffo 2015b* KAB, ABI i ENZ stosowano sekwencyjnie. W związku z tym u chorych mogło dojść do rozwoju oporności krzyżowej, gdyż docelowym miejscem działania wszystkich 3 ocenianych terapii jest receptor androgenowy, a ekspozycja na jeden z ocenianych leków może wpływać na aktywność drugiego. W związku z tym wyniki pochodzące z badania *Caffo 2015b* należy rozpatrywać z ostrożnością;

-
- ⊕ badanie *Joshua 2015* jest badaniem otwartym, jednoramiennym, dlatego też wyniki pochodzące z tego badania należy interpretować z ostrożnością;
 - ⊕ w badaniu *Joshua 2015* nie przedstawiono danych dotyczących zbierania informacji o narażeniu po zastosowaniu przez chorych komercyjnie dostępnego ENZ oraz innych terapii w leczeniu RGK, które mogłyby dostarczyć więcej danych na temat tolerancji ENZ przy dłuższym czasie trwania leczenia.
-

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia enzalutamidem w porównaniu z octanem abirateronu u chorych na przerzutowego CRPC, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu docetakselem.

Od dnia 1 stycznia 2014 roku octan abirateronu finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)*. Lek ten stanowi więc aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

W analizie przedstawiono porównanie ENZ+BSC z PLC+BSC na podstawie wyników badania *AFFIRM*, natomiast porównanie ENZ+BSC z ABI+BSC przeprowadzono metodą porównania pośredniego na podstawie wyników badań *AFFIRM* (ENZ+BSC vs PLC+BSC) oraz *COU-AA-301* (ABI+BSC vs PLC+BSC).

Skuteczność

Na podstawie wyników badania *AFFIRM* wykazano, iż ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia całkowitego w stosunku do PLC+BSC. Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS są istotne klinicznie, także w większości przypadków w analizie w podgrupach. Ponadto wykazano, iż ENZ+BSC istotnie zmniejsza częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby oraz bardziej niż PLC+BSC poprawia jakość życia (wynik całkowity, poszczególne domeny oraz większość podgrup). W opinii analityków uzyskane różnice dla tych parametrów mogą być klinicznie istotne. Udowodniono także, iż ENZ+BSC wydłuża czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia. Enzalutamid wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w stosunku do PLC+BSC w przypadku PFS ocenianego na podstawie stężenia PSA oraz oceny radiograficznej (wynik ogółem, analiza wrażliwości oraz większość podgrup). W opinii analityków, można przypuszczać, że uzyskane różnice są istotne także klinicznie. Stwierdzono ponadto przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC w ocenie odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA, oceny tkanek miękkich i kwestionariusza FACT-P. Przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC odnotowano też w zakresie zmniejszania nasilenia bólu, progresji bólu, zmiany w ocenie bólu i czasu przeżycia wolnego od progresji bólu. Różnice mogą być istotne także klinicznie (w opinii analityków). Wykazano również, iż ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (wynik ogółem oraz większość podgrup). Nie odnotowano jednak różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń kostnych.

Różnica na korzyść ENZ+BSC była widoczna podczas analizy zdarzeń występujących w czasie 12 miesięcy (mała siła interwencji) oraz przy uwzględnieniu podgrupy chorych przyjmujących enzalutamid przez co najmniej 12 miesięcy (stwierdzono dużą siłę interwencji). Według analityków uzyskane wyniki mogły świadczyć o istotnej klinicznie różnicy.

Porównanie ENZ+BSC z wybranym komparatorem

– ABI+BSC (badanie *AFFIRM* i *COU-AA-301*)

Wykazano, iż enzalutamid jest terapią skuteczniejszą niż octan abirateronu w przypadku większości punktów końcowych. W analizie wykazano, iż ENZ+BSC wydłuża czas przeżycia chorych porównywalnie do ABI+BSC, wynik ten należy jednak traktować z ostrożnością ponieważ wyniki dla ABI+BSC vs PLC+BSC mogły zostać przeszacowane (efekt terapeutyczny nie jest stały o czym świadczy nierównoległy przebieg krzywych przeżycia całkowitego) [72]. Ponadto, w analizie wieloczynnikowej OS, w której wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, w stosunku do których odnotowano istotne różnice na początku badania – stwierdzono przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC. Analizę tę należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na fakt, że w badaniach uwzględniano różne czynniki prognostyczne. W podgrupie chorych, którzy nie przyjmowali dodatkowo kortykosteroidów także wykazano przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC w przypadku oceny czasu przeżycia całkowitego (różnica istotna statystycznie). Na podstawie ocenianych dowodów naukowych nie ma podstaw by stwierdzić, że różnice między lekami w OS są klinicznie istotne. Udowodniono także, iż stosowanie ENZ+BSC wiąże się z większą poprawą jakości życia niż stosowanie ABI+BSC (wynik całkowity, domena dotycząca funkcjonowania i domena dotycząca raka gruczołu krokowego), w opinii analityków różnice są klinicznie istotne. Porównanie należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia była dłuższa u chorych stosujących ABI+BSC niż u stosujących ENZ+BSC, odnotowano jednak różnice pomiędzy badaniami także w grupach stosujących PLC+BSC, przez co parametr względny HR jako jedyny może zostać wykorzystany do wnioskowania i świadczy o znamiennej statystycznie przewadze ENZ+BSC nad ABI+BSC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższą skuteczność ENZ+BSC względem ABI+BSC w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica istotna statystycznie), zarówno w ocenie na podstawie PSA, jak i radiograficznej (wynik ogółem oraz większość podgrup). Warto jednak nadmienić, że mediana PFS na podstawie oceny PSA w

grupach przyjmujących PLC+BSC różni się znacznie między badaniami *AFFIRM* i *COU-AA-301*, co może wynikać z rozbieżności w przyjmowanych terapiach w grupach PLC+BSC, z kolei PFS w grupach badanych jest zbliżony. Natomiast w ocenie PFS na podstawie badania radiograficznego widoczna jest przewaga grupy ENZ+BSC względem ABI+BSC przy zbliżonym PFS w grupach przyjmujących PLC+BSC. Przewagę ENZ+BSC nad ABI+BSC wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie. Według analityków wykazane różnice między grupami dla tych parametrów można uznać za klinicznie istotne. Nie stwierdzono jedynie różnic między terapiami w przypadku czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych (odnotowano jednak znaczne różnice między grupami otrzymującymi PLC+BSC). Różnic nie stwierdzono także w przypadku częstości występowania zdarzeń kostnych.

W wyniku analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania *Sun 2016* uzyskano wyniki spójne z analizą podstawową przeprowadzoną na podstawie badań *AFFIRM* i *COU-AA-301*.

Porównanie ENZ z wybranym komparatorem – ABI (badanie obserwacyjne)

Badanie *Caffo 2015b* jest jedynym badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną, pozwalające ocenić praktyczną skuteczność analizowanych technologii. Należy jednak zauważyć, że w badaniu tym KAB, ABI i ENZ stosowano sekwencyjnie. U chorych mogło dojść do rozwoju oporności krzyżowej, gdyż docelowym miejscem działania wszystkich 3 ocenianych terapii jest receptor androgenowy, a ekspozycja na jeden z ocenianych leków może wpływać na aktywność drugiego. Zgodnie z opinią autorów badania czas przeżycia chorych od chwili rozpoczęcia III linii leczenia był zbliżony bez względu na stosowaną opcję terapeutyczną i nie zależał od stosowanego wcześniej leczenia. Przy zastosowaniu sekwencji dwóch kolejnych leków hormonalnych skuteczność leczenia w III linii wydawała się być mniejsza niż w przypadku zastosowania KAB przed lub po terapii hormonalnej, ale różnica nie była istotna statystycznie. Nie wykazano, zatem przewagi żadnej z ocenianych terapii stosowanych w ramach III linii leczenia, bez względu na stosowane uprzednio leczenie. Z kolei wyniki pochodzące z IV linii leczenia świadczą o tym, że stosowanie terapii hormonalnej po niepowodzeniu leczenia III linii za pomocą ocenianych w badaniu terapii nie może być rutynową praktyką. Aktywność tych leków jest znacznie ograniczona w opisywanej grupie chorych. W związku z tym przedstawione wyniki tego badania należy traktować z ostrożnością. Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Caffo 2015b* określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Ponadto, zarówno w II, III jak i IV

linii leczenia chorych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami ENZ i ABI dla częstości występowania odpowiedzi na leczenie (zarówno na podstawie spadku stężenia PSA jak i na podstawie oceny tkanek miękkich).

Bezpieczeństwo

Ze względu na rozbieżności w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych przeprowadzono analizę jakościową przedstawionych wyników. Dodatkowa analiza (ilościowa) została przedstawiona w załączniku (Rozdział 10.1).

W badaniu *AFFIRM* częstość występowania zdarzeń niepożądanych analizowano w czasie leczenia + 30 dni po jego zakończeniu (dane z publikacji *Scher 2012* oraz dokumentu *EMA 2013*), a także przez kolejne 30 dni, czyli okres leczenia + 60 dni po jego zakończeniu (dane z dokumentu *FDA 2012*) lub krócej jeśli chory podjął leczenie inną terapią. W grupie ENZ+BSC okres raportowania wyniósł więc do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie PLC+BSC do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC. W związku z powyższym porównanie profilu bezpieczeństwa ENZ+BSC i PLC+BSC jest ograniczone, dlatego odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH, do których interpretacji niezbędny jest spójny okres raportowania zdarzeń między analizowanymi grupami (szczegółowy opis analizy ilościowej przedstawiono w załączniku, Rozdział 10.1). Należy zaznaczyć, że okres obserwacji w grupie ENZ+BSC był dłuższy, w związku z czym podejście do analizy zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa można uznać za konserwatywne.

Mimo różnic w czasie raportowania, stosowanie ENZ+BSC zazwyczaj nie wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, co świadczy na korzyść opiniowanej technologii. Na podstawie odsetków przedstawionych w badaniu *AFFIRM* można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ+BSC względem PLC+BSC może być nawet korzystniejszy.

Porównanie ENZ+BSC z wybranym komparatorem

– ABI+BSC (badanie *AFFIRM* i *COU-AA-301*)

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych, włączone do porównania pośredniego oceniane były w czasie leczenia + 30 dni po jego zakończeniu. W grupie ENZ+BSC okres raportowania wyniósł do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie ABI+BSC

do 8,4 m-ca (7,4 m-ca + 30 dni). Zdarzenia niepożądane raportowano więc w zbliżonym okresie, należy jednak uwzględnić fakt, iż czas w jakim raportowano zdarzenia niepożądane w grupie ENZ+BSC jest nieznacznie dłuższy, w dłuższym okresie raportowania mogło wystąpić stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych. Należy także podkreślić, że populacja badania *AFFIRM* była w gorszym stanie zdrowia, a w związku z tym była prawdopodobnie bardziej podatna na negatywny wpływ terapii.

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu i octanu abirateronu różni się nieznacznie. W przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami. Różnice odnotowano w przypadku nielicznych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem – różnica na korzyść ENZ+BSC, a na korzyść ABI+BSC: zaburzenia układu nerwowego ogółem, ucisk rdzenia kręgowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ogółem). Spośród zdarzeń innych niż ciężkie, statystycznie istotne różnice odnotowano w przypadku zakażeń dróg moczowych oraz nudności na korzyść ENZ+BSC. Można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ+BSC jest bardziej korzystny niż profil bezpieczeństwa ABI+BSC.

W wyniku analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania *Sun 2016* nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi terapiami. Wyniki tej analizy należy jednak traktować z ostrożnością.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami jednoramiennego badania *Joshua 2015* enzalutamid jest dobrze tolerowany u chorych na mCRPC stosujących uprzednio docetaksel. Większość zdarzeń niepożądanych jakie odnotowano w badaniu miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Populacja chorych uczestniczących w badaniu *Joshua 2015* różniła się od chorych włączonych do badania *AFFIRM*. U chorych tych występowała bardziej zaawansowana postać choroby i gorszy stan sprawności w skali ECOG. Otrzymane wyniki wskazują jednak, że profil bezpieczeństwa enzalutamidu przedstawiony w badaniu *Joshua 2015* i w badaniu *AFFIRM* jest spójny. W badaniu *Joshua 2015* nie zidentyfikowano nowych zagrożeń związanych ze stosowaniem enzalutamidu, a najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany w obu badaniach było zmęczenie. Mediana czasu trwania leczenia do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu w ogólnej populacji chorych w badaniu *Joshua 2015* wynosiła 4,6 miesiąca

(95%CI: 3,8; 5,4). Należy zauważyć jednak, że w przypadku chorych stosujących uprzednio octan abirateronu mediana ta była krótsza i wynosiła 4,4 miesiąca (95%CI: 3,5; 5,3).

Na podstawie zaleceń przedstawionych w komunikatach PRAC można przypuszczać, że bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu będzie w przyszłości monitorowane jeszcze dokładniej, co pozwoli na uniknięcie wystąpienia wielu działań niepożądanych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania enzalutamidu dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami padaczkowymi lub z ryzykiem ich wystąpienia.

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu przedstawiony w ADRReports jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Przeanalizowano także dokument PBRR dla enzalutamidu. W raporcie nie znajdowały się nowe dane w istotny sposób zmieniające ocenę stosunku korzyści do ryzyka enzalutamidu.

Wnioski

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

9. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują, iż ENZ+BSC względem ABI+BSC cechuje się większą skutecznością i korzystniejszym profilem bezpieczeństwa. ENZ+BSC w porównywalnym stopniu wydłuża czas przeżycia całkowitego względem ABI+BSC (choć wyniki należy traktować z ostrożnością), jednak ENZ+BSC jest skuteczniejszy niż ABI+BSC w zakresie PFS oraz uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Można też sądzić, że terapia ENZ+BSC bardziej poprawia jakość życia, jednak wyniki porównania pośredniego dla tego punktu końcowego należy traktować z ostrożnością ze względu na rozbieżności w okresie obserwacji.

Na podstawie zaleceń GRADE, oceniono wagę analizowanych punktów końcowych. Istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak czas przeżycia całkowitego oraz jakość życia mają wagę krytyczną, natomiast pozostałe – wpływające na istotne klinicznie punkty końcowe mają wagę wysoką, ponieważ są niezbędne do wnioskowania o skuteczności analizowanej technologii medycznej w populacji docelowej. W analizie bezpieczeństwa wagę punktów końcowych określono jako krytyczną, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Wnioski o jakości danych oparto także o zalecenia GRADE, jakość wyników porównania ENZ+BSC względem PLC+BSC jest wysoka, natomiast jakość wyników uzyskanych w wyniku porównania pośredniego ENZ+BSC względem ABI+BSC jest średnia lub niska, szczegółowa ocena znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 6.8.3).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Pewnym ograniczeniem jest analizowanie wyników dla porównania ENZ+BSC względem ABI+BSC jedynie na podstawie wyników porównania pośredniego, którego jakość jest niższa niż porównania bezpośredniego. Należy mieć jednak na uwadze to, że wyniki porównania pośredniego można uznać za wiarygodne, ponieważ homogeniczność badań pod względem metodyki była wysoka, a populacja uczestnicząca w badaniach była homogeniczna. Odnotowano jedynie niewielkie różnice w przypadku wspólnej referencji. W badaniu *AFFIRM* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę a dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów

LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania. Z kolei w badaniu COU-AA-301 chorzy stosowali obowiązkowo prednizon w dawce 5 mg p.o. 2 x na dobę, a ponadto dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (konieczne u chorych, którzy nie przeszli orchiektomii), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonianu mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Homogeniczność większości parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką. Odnotowano jednak odmienne parametry służące stratyfikacji. Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją i/lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. W przypadku jednak OS, czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia, czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych oraz częstości występowania zdarzeń kostnych homogeniczność jest wysoka, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane estymowane lub podane na zbliżony okres obserwacji. Nie powinno to jednak mieć znaczącego wpływu na wiarygodność analizy i przedstawione wnioski. W ramach przeprowadzonego porównania ENZ+BSC względem PLC+BSC odnotowano znaczące różnice w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych w związku z czym zdecydowano o odstąpieniu od obliczania parametrów NNT i NNH. Należy zaznaczyć, że okres obserwacji w grupie ENZ+BSC był dłuższy, w związku z czym podejście do analizy zdarzeń niepożądanych w ramach analizy bezpieczeństwa można uznać za konserwatywne.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka. W raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Dane z nich pochodzące zostały uzupełnione o wyniki badania obserwacyjnego bezpośrednio porównującego ENZ i ABI, jednoramiennego dla ENZ oraz o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ENZ. Istotnym jest także fakt, że populacja uczestnicząca w badaniach jest zgodna z populacją docelową.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono badań nieopublikowanych, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 33 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy. Wszystkie badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, które zostały włączone do odnalezionych przeglądów

systematycznych, zostały odnalezione także w przeglądzie do niniejszej analizy. W przeglądach *Zhang 2016* i *Tan 2014* wykonano porównanie pośrednie ENZ vs ABI, wykazano wyższość ENZ nad ABI podczas analizy profilu bezpieczeństwa jak również czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w ocenie na podstawie PSA jak i radiograficznej). Autorzy przeglądów wskazują jednocześnie na brak istotnej statystycznie różnicy w OS między analizowanymi terapiami.

Wnioski dotyczące istotności klinicznej przeżycia całkowitego w analizie zostały oparte o dane o nowotworach zaawansowanych. Nie odnaleziono informacji o minimalnej zmianie wartości HR dla OS, którą można by uznać za istotną klinicznie w populacji w pełni zgodnej z opisywaną we wniosku.

W 2014 r. NICE wydała rekomendację, w której podkreślono, iż parametr HR dla analizy OS w wyniku porównania ABI+BSC względem PLC+BSC zmienia się w czasie (efekt leczniczy nie jest stały), co może być przyczyną przeszacowania efektu leczniczego ABI+BSC. Wynik ten ma wpływ na porównanie pośrednie z enzalutamidem. Zwrócono także uwagę na fakt, że w badaniu *COU-AA-301* po 16. miesiącu trwania badania HR dla OS był większy niż 1, co oznacza, że ryzyko wystąpienia zgonu było większe w grupie ABI+BSC niż w grupie przyjmującej PLC+BSC. Efekt ten możliwy jest do zaobserwowania podczas analizy krzywych Kaplana-Meiera [72].

Dnia 13.11.2014 r. została ukończona Analiza weryfikacyjna AOTMiT dla wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xtandi® (enzalutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (ICD-10 C61)”. Rekomendacja Prezesa AOTMiT była pozytywna, pod warunkiem modyfikacji istniejącego programu lekowego leczenia mCRPC i obniżenia kosztów leczenia do tych ponoszonych przy leczeniu octanem abirateronu.

W treści AWA nie odnotowano większych zastrzeżeń. Wskazano, iż wybór octanu abirateronu, jako potencjalnego komparatora dla enzalutamidu jest zasadny. Lek ten jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną, która jest jednocześnie zalecana do stosowania przez organizacje wydające wytyczne oraz finansowana ze środków publicznych w Polsce. Wątpliwości budziła analiza wieloczynnikowa OS, której Analitycy Agencji nie przedstawili ze względu na znaczne ograniczenia. Analiza ta jest jednak o tyle istotna, że wynik dostosowano względem czynników prognostycznych, dla których odnotowano istotne różnice na początku badania, nie wydaje się więc zasadne całkowite ignorowanie wyników pochodzących z porównania pośredniego dla

tego punktu końcowego. Ponadto, analitycy Agencji wskazują na fakt, że rozbieżności w okresie raportowania punktów końcowych i w charakterystyce chorych nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania o skuteczności lub bezpieczeństwie ocenianych technologii medycznych. W niniejszej analizie nie wnioskowano na podstawie takich rozbieżności.

Należy także zauważyć, że w projekcie programu lekowego dla ENZ załączonego do wniosku w 2014 roku nie odniesiono się do tego, czy chorzy stanowiący populację docelową dla ENZ mogli wcześniej przyjmować octan abirateronu. W programie lekowym dla octanu abirateronu również nie ma wzmianki o tym, czy chorzy mogą być wcześniej leczeni enzalutamidem. W głównej publikacji do badania *AFFIRM* znajduje się informacja o tym, że chorzy przyjmowali wcześniej terapię hormonalną (bez wyszczególnienia rodzaju terapii hormonalnej), informacja ta nie jest doprecyzowana zarówno w kryteriach włączenia jak i wykluczenia do badania. Kryteria wykluczenia stanowią tylko o tym by terapia hormonalna lub inne leczenie nie było przyjmowane równoległe z badanym lekiem lub nie było zaplanowane w trakcie trwania badania. Z kolei w publikacji *Merseburger 2015a*, w której przedstawiona jest analiza *post hoc* wyników uzyskanych w badaniu *AFFIRM*, przedstawiona jest dokładna analiza sekwencji leczenia, jakiemu zostali poddani chorzy włączeni do badania. Spośród 724 chorych poddanych analizie w grupie ENZ około 22% przyjmowało wcześniej ABI. Wyniki dla tej podgrupy nie są przedstawione oddzielnie, dlatego nie jest możliwe określenie na podstawie tego badania, czy stosowanie wcześniej ABI miało wpływ na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania ENZ. Z kolei w badaniu *COU-AA-301* nie podano informacji czy chorzy mogli wcześniej stosować ENZ, jednak kryteria wykluczenia nie obejmują takich chorych, nie należy więc wykluczać możliwości, że chorzy włączani do tego badania stosowali wcześniej ENZ. Przywołując następnie wyniki badania *Caffo 2015* (badanie obserwacyjne, w którym przedstawiona jest sekwencja leczenia m.in. ENZ oraz ABI) można wywnioskować, że stosowanie sekwencji leczenia zawierającej ENZ i ABI nie wpływa na skuteczność leczenia hormonalnego zastosowanego w drugiej kolejności. W badaniu obserwacyjnym nie wykazano przewagi żadnej z ocenianych terapii stosowanych w ramach III linii leczenia, bez względu na stosowane uprzednio leczenie.

Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że enzalutamid jest wartościową opcją terapeutyczną w populacji dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Wykazano jego skuteczność dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych, ponadto profil bezpieczeństwa jest korzystniejszy względem ABI. Istotnym jest fakt, iż ze względu na mechanizm działania leku podczas jego

stosowania, rzadko występują uciążliwe dla chorych zdarzenia niepożądane typowe dla chemioterapii. Ponadto, podczas stosowania ENZ podawanie steroidów nie jest obligatoryjne, a doustna droga podania leku jest wygodna dla chorego.

10. Załączniki

10.1. Ilościowa ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem BSC

Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa ENZ+BSC względem PLC+BSC została przedstawiona na podstawie porównania bezpośredniego. Istotność statystyczna różnicy między grupami została obliczona na podstawie tych samych danych, dla których wykonano analizę jakościową w głównej części dokumentu.

Ze względu na znaczne różnice w okresach raportowania zdarzeń niepożądanych w grupach: badanej i kontrolnej, obliczone parametry OR i RD należy traktować z ostrożnością. Zdarzenia niepożądane raportowano w okresie leczenia oraz przez kolejne 30 dni (dane z publikacji *Scher 2012* oraz dokumentu *EMA 2013*) lub 60 dni (dane z dokumentu *FDA 2012*) lub krócej jeśli chory podjął leczenie inną terapią. W grupie ENZ+BSC okres raportowania wyniósł więc do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni), a w grupie PLC+BSC do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.

Jak wynika z powyższego akapitu okres raportowania danych w grupie otrzymującej ENZ+BSC jest ponad dwukrotnie dłuższy niż w grupie PLC+BSC. Z tego powodu nie obliczano parametrów NNT i NNH, ponieważ niespójność ta uniemożliwiła interpretację tych parametrów. W interpretacji NNT i NNH należy uwzględnić dokładny okres obserwacji i nie jest zasadane uśrednianie okresu obserwacji z poszczególnych grup.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR i RD zamieszczono w rozdziale 6.9.

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

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

Spośród zdarzeń niepożądanych, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek z leczeniem, przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC stwierdzono w przypadku: neutropenii, halucynacji wzrokowych, bólu głowy, napadów drgawkowych, nadciśnienia, uderzeń gorąca, suchości skóry, świądu, niepatologicznych złamań oraz upadków. W pozostałych przypadkach nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się poniżej.

Tabela 77.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Leukopenia							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399	3,51 (0,43; 28,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
Neutropenia							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	9 (1,1)	800	0 (0,0)	399	4,52 (1,12; 18,17)	0,01 (0,003; 0,02)	TAK
Zaburzenia psychiczne							
Halucynacje wzrokowe							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	10 (1,3)	800	0 (0,0)	399	4,53 (1,21; 16,95)	0,01 (0,004; 0,02)	TAK
Niepokój							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	51 (6,4)	800	16 (4,0)	399	1,63 (0,92; 2,90)	0,02 (-0,002; 0,05)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	93 (11,6)	800	22 (5,5)	399	2,25 (1,39; 3,65)	0,06 (0,03; 0,09)	TAK
Napady drgawkowe							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,82; 24,70)	0,01 (0,0004; 0,01)	TAK
Zaburzenia koncentracji							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399	3,51 (0,43; 28,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia pamięci							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399	1,63 (0,53; 5,04)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia poznawcze							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399	4,02 (0,50; 32,25)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
Zanik pamięci							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	7 (0,9)	800	1 (0,3)	399	3,51 (0,43; 28,65)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
Zaburzenia naczyniowe							
Nadciśnienie							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	2,30 (1,18; 4,48)	0,03 (0,01; 0,06)	TAK
Uderzenia gorąca							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399	2,22 (1,54; 3,20)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Suchość skóry							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399	2,86 (1,10; 7,46)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Świąd							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	29 (3,6)	800	5 (1,3)	399	2,96 (1,14; 7,72)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Niepatologiczne złamania							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	28 (3,5)	800	3 (0,8)	399	4,79 (1,45; 15,84)	0,03 (0,01; 0,04)	TAK
Upadki							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	32 (4,0)	800	5 (1,3)	399	3,28 (1,27; 8,49)	0,03 (0,01; 0,04)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

10.1.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Statystycznie istotną przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC odnotowano w przypadku zdarzeń niepożądanych o minimum 3. stopniu nasilenia, w pozostałych przypadkach nie stwierdzono różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 78.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	785 (98,1)	800	390 (97,7)	399	1,21 (0,52; 2,78)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia*							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	362 (45,3)	800	212 (53,1)	399	0,73 (0,57; 0,93)	-0,08 (-0,14; -0,02)	TAK
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem#							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	268 (33,5)	800	154 (38,6)	399	0,80 (0,62; 1,03)	-0,05 (-0,11; 0,01)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)##	279 (34,9)	800	149 (37,3)	399	0,90 (0,70; 1,15)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	227 (28,4)	800	134 (33,6)	399	0,78 (0,61; 1,01)	-0,05 (-0,11; 0,004)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	0,81 (0,41; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	0,81 (0,41; 1,60)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)##	26 (3,3)**	800	15 (3,8)***	399	0,86 (0,45; 1,64)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zdarzenia niepożądane związane z odstawieniem leku							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	128 (16,0)	800	73 (18,3)	399	0,85 (0,62; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,02)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	11 (2,8)	399	0,77 (0,36; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	102 (12,8)	800	61 (15,3)	399	0,81 (0,57; 1,14)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

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

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

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

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

##dane raportowane do stycznia 2012

10.1.3. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Odnotowano statystycznie istotną przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC w przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenia płuc oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 79.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	285 (35,6)	800	117 (29,3)	399	1,33 (1,03; 1,73)	0,06 (0,01; 0,12)	TAK
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	42 (5,3)	800	23 (5,8)	399	0,91 (0,54; 1,53)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i zakażenie płuc[#]							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*, **	66 (8,3)	800	18 (4,5)	399	1,90 (1,11; 3,25)	0,04 (0,01; 0,07)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)	17 (2,1)	800	4 (1,0)	399	2,14 (0,72; 6,41)	0,01 (-0,003; 0,03)	NIE
Zakażenia dróg moczowych							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	63 (7,9)	800	28 (7,0)	399	1,13 (0,71; 1,80)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Ciężkie zakażenia dróg moczowych							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	7 (0,9)	800	5 (1,3)	399	0,70 (0,22; 2,21)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia górnych dróg oddechowych***							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	87 (10,9)	800	26 (6,5)	399	1,75 (1,11; 2,76)	0,04 (0,01; 0,08)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	1 (0,3)	399	0,05 (0,00; 3,17)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE
Ciężkie zapalenie płuc#							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	13 (1,6)	800	6 (1,5)	399	1,08 (0,41; 2,87)	0,001 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężkie zapalenie płuc (nieprowadzące do zgonu)#							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012;

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

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

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

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

Statystycznie istotną różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku ciężkich przerzutów do kości, wynik świadczy o przewadze ENZ+BSC nad PLC+BSC. W pozostałych zdarzeniach niepożądanych należących do tej grupy nie stwierdzono różnic między grupami.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 80.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	33 (4,1)	800	21 (5,3)	399	0,77 (0,44; 1,36)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Ciężkie bolesne przerzuty (nieprowadzące do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	3 (0,8)	399	2,18 (0,62; 7,70)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
Ciężki ból nowotworowy							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	8 (1,0)	800	5 (1,3)	399	0,80 (0,26; 2,45)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Ciężki ból związany z przerzutami							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	3 (0,8)	399	2,01 (0,56; 7,16)	0,01 (-0,005; 0,02)	NIE
Ciężkie przerzuty do kości							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	1 (0,1)	800	5 (1,3)	399	0,10 (0,01; 0,85)	-0,01 (-0,02; -0,0001)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.5. Zaburzenia krwi i układu chłonnego

W grupie otrzymującej ENZ+BSC stwierdzono statystycznie istotnie częstsze występowanie neutropenii ogółem oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia. Natomiast w grupie leczonej PLC+BSC odnotowano częstsze występowanie niedokrwistości.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 81

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	134 (16,8)	800	84 (21,1)	399	0,75 (0,56; 1,02)	-0,04 (-0,09; 0,005)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	25 (3,1)	800	15 (3,8)	399	0,83 (0,43; 1,58)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Małopłytkowość							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	64 (8,0)	797	28 (7,1)	395	1,14 (0,72; 1,82)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	797	4 (1,0)	395	0,49 (0,12; 1,98)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Neutropenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	121 (15,2)	797	25 (6,3)	395	2,65 (1,69; 4,15)	0,09 (0,05; 0,12)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	797	0 (0,0)	395	4,51 (1,12; 18,14)	0,01 (0,003; 0,02)	TAK
Niedokrwistość							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	115 (14,4)	800	76 (19,0)	399	0,71 (0,52; 0,98)	-0,05 (-0,09; -0,001)	TAK
Ciężka niedokrwistość							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	21 (2,6)	800	12 (3,0)	399	0,87 (0,42; 1,79)	-0,004 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.6. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Spośród zaburzeń metabolizmu i odżywiania istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku hipokalcemii w minimum 3. stopniu nasilenia, różnica świadczy o przewadze ENZ+BSC nad PLC+BSC. W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano różnic między grupami.

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 82.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zburzenia metabolizmu i odżywiania							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	280 (35,0)	800	155 (38,8)	399	0,85 (0,66; 1,09)	-0,04 (-0,10; 0,02)	NIE
Hiperglikemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	720 (90,3)	797	342 (86,6)	395	1,45 (1,00; 2,10)	0,04 (-0,002; 0,08)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	18 (2,3)	797	10 (2,5)	395	0,89 (0,41; 1,95)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
Hiperkalcemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	25 (3,1)	797	12 (3,0)	395	1,03 (0,51; 2,08)	0,001 (-0,02; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	797	0 (0,0)	395	4,46 (0,07; 287,00)	0,001 (-0,003; 0,01)	NIE
Hiperkaliemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	28 (3,5)	797	19 (4,8)	395	0,72 (0,40; 1,31)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	3 (0,8)	395	0,33 (0,05; 1,98)	-0,01 (-0,01; 0,004)	NIE
Hipermagnezemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	68 (8,5)	797	44 (11,1)	395	0,74 (0,50; 1,11)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	797	1 (0,3)	395	0,16 (0,01; 4,06)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE
Hipofosfatemia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	96 (12,0)	797	37 (9,4)	395	1,33 (0,89; 1,98)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	23 (2,9)	797	10 (2,5)	395	1,14 (0,54; 2,43)	0,004 (-0,02; 0,02)	NIE
Hipokalcemia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	76 (9,5)	797	46 (11,6)	395	0,80 (0,54; 1,18)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	13 (1,6)	797	15 (3,8)	395	0,42 (0,20; 0,89)	-0,02 (-0,04; -0,001)	TAK
Hipokaliemia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	29 (3,6)	797	22 (5,6)	395	0,64 (0,36; 1,13)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	6 (0,8)	797	4 (1,0)	395	0,74 (0,21; 2,64)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Zmniejszenie łaknienia							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	225 (28,1)	800	121 (30,3)	399	0,90 (0,69; 1,17)	-0,02 (-0,08; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.7. Zaburzenia psychiczne

W przypadku zaburzeń psychicznych ogółem oraz zaburzeń psychicznych definiowanych jako: zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji odnotowano przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC. Dla pozostałych zaburzeń psychicznych nie stwierdzono różnic między grupami.

Szczegółowe dane znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 83.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia psychiczne							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	199 (24,9)	800	77 (19,3)	399	1,38 (1,03; 1,86)	0,06 (0,01; 0,10)	TAK
Bezsennaść							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	70 (8,8)	800	24 (6,0)	399	1,50 (0,93; 2,42)	0,03 (-0,003; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	70 (8,8)	800	24 (6,0)	399	1,50 (0,93; 2,42)	0,03 (-0,003; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	2 (0,5)	399	0,05 (0,00; 0,94)	-0,01 (-0,01; 0,003)	NIE
Depresja							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	44 (5,5)	800	18 (4,5)	399	1,23 (0,70; 2,16)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi***							
1. lub 2. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12** (1,5)	800	2 (0,5)	399	3,02 (0,67; 13,57)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Ciężkie halucynacje lub urojenia niezwiązane z lekami opioidowymi							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Niepokój							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	51 (6,4)	800	16 (4,0)	399	1,63 (0,92; 2,90)	0,02 (-0,002; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	52 (6,5)	800	16 (4,0)	399	1,66 (0,94; 2,95)	0,02 (-0,001; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia psychiczne (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	34 (4,3)	800	7 (1,8)	399	2,49 (1,09; 5,66)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012;

** głównie halucynacje wzrokowe;

***większość halucynacji wizualnych ustąpiła samoistnie

10.1.8. Zaburzenia układu nerwowego

Spośród zaburzeń układu nerwowego istotną statystycznie przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC stwierdzono w przypadku zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy we wszystkich stopniach nasilenia i w co najmniej 3. stopniu nasilenia (także w dłuższym okresie raportowania⁴⁴ we wszystkich stopniach nasilenia i w co najmniej 3. stopniu nasilenia), ucisku rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego w co najmniej 3. stopniu nasilenia oraz niedoczulicy. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami.

Szczegóły znajdują się poniżej w tabeli.

⁴⁴ czyli do stycznia 2012 roku (okres leczenia + 60 dni) jak opisano powyżej

Tabela 84.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu nerwowego							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	389 (48,6)	800	149 (37,3)	399	1,59 (1,24; 2,03)	0,11 (0,05; 0,17)	TAK
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	89 (11,1)	800	33 (8,3)	399	1,39 (0,91; 2,11)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
Ból głowy							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	93 (11,6)	800	22 (5,5)	399	2,25 (1,39; 3,65)	0,06 (0,03; 0,09)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	97 (12,1)	800	22 (5,5)	399	2,36 (1,46; 3,82)	0,07 (0,03; 0,10)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,82; 24,70)	0,01 (0,0004; 0,01)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	7 (0,9)	800	0 (0,0)	399	4,51 (0,93; 21,81)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
Ciężki ucisk korzeni nerwowych							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	4 (1,0)	399	0,37 (0,08; 1,67)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
Ucisk rdzenia kręgowego							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	51 (6,4)	800	18 (4,5)	399	1,44 (0,83; 2,50)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	53 (6,6)	800	18 (4,5)	399	1,50 (0,87; 2,60)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Ucisk rdzenia kręgowego wg kryteriów formularza raportowania przypadków SRE^{###}							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	66 (8,3)	800	29 (7,3)	399	1,15 (0,73; 1,81)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	48 (6,0)	800	15 (3,8)	399	1,63 (0,90; 2,96)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE
Ciężki ucisk rdzenia kręgowego							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	48 (6,0)	800	15 (3,8)	399	1,63 (0,90; 2,96)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężki ucisk rdzenia kręgowego (nieprowadzący do zgonu)							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	50 (6,3)	800	15 (3,8)	399	1,71 (0,95; 3,08)	0,02 (-0,0002;0,05)	NIE
Ucisk rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego^{#, ##}							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	60 (7,5)	800	19 (4,8)	399	1,62 (0,95; 2,76)	0,03 (-0,0004; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia^{#, ##}							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	53 (6,6)	800	15 (3,8)	399	1,82 (1,01, 3,26)	0,03 (0,003, 0,05)	TAK
Napady drgawkowe^{**, ^}							
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,70; 28,99)	0,01 (-0,0004; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia^{**}							
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,70; 28,99)	0,01 (-0,0004; 0,01)	NIE
Niedoczulica							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	32 (4,0)	800	7 (1,8)	399	2,33 (1,02; 5,33)	0,02 (0,004; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
Parestezje							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399	1,47 (0,85; 2,55)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	53 (6,6)	800	18 (4,5)	399	1,50 (0,87; 2,60)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Zawroty głowy (ang. dizziness)							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	55 (6,9)	800	22 (5,5)	399	1,27 (0,76; 2,11)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Zawroty głowy (ang. dizziness/vertigo)^{^^}							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	76 (9,5)	800	30 (7,5)	399	1,29 (0,83; 2,01)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	4 (0,5)	800	2 (0,5)	399	1,00 (0,18; 5,47)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zespół ogona końskiego							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	5 (0,6)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,70; 28,99)	0,01 (-0,0004; 0,01)	NIE
Zgłoszone przez chorych zdarzenia niepożądane potencjalnie mogące być napadami drgawkowymi***							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	18 (2,3)	800	8 (2,0)	399	1,13 (0,48; 2,61)	0,002 (-0,01; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012;

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

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

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

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

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

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

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

10.1.9. Zaburzenia serca

Zaburzenia serca w obydwu analizowanych grupach (ENZ+BSC i PLC+BSC) występowały z podobną częstością.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 85.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia serca*							
<i>AFFIRM (Scher 2012)</i>	49 (6,1)	800	30 (7,5)	399	0,80 (0,50; 1,29)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	7 (0,9)	800	8 (2,0)	399	0,43 (0,16; 1,20)	-0,01 (-0,03; 0,004)	NIE
QTcF** >500 ms lub wzrost > 60 ms po początkowej fazie badania							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)***	9*** (1,1)	800	1 (0,3)	399	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	NIE
Zawał mięśnia sercowego							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	2 (0,3)	800	2 (0,5)	399	0,50 (0,07; 3,54)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

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

**odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia;

*** dane raportowane do stycznia 2012

10.1.10. Zaburzenia naczyniowe

Zaburzenia naczyniowe ogółem oraz takie zaburzenia jak: nadciśnienie lub wzrost ciśnienia krwi, nadciśnienie (również w dłuższym okresie raportowania), uderzenia gorąca (również w dłuższym okresie raportowania) występowały statystycznie istotnie częściej u chorych przyjmujących ENZ+BSC.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 86.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	249 (31,1)	800	78 (19,5)	399	1,86 (1,39; 2,48)	0,12 (0,07; 0,17)	TAK

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Nadciśnienie lub wzrost ciśnienia krwi							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	53 (6,6)	800	13 (3,3)	399	2,11 (1,13; 3,91)	0,03 (0,01; 0,06)	TAK
Nadciśnienie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	2,30 (1,18; 4,48)	0,03 (0,01; 0,06)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	51 (6,4)	800	11 (2,8)	399	2,40 (1,24; 4,66)	0,04 (0,01; 0,06)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	17 (2,1)	800	5 (1,3)	399	1,71 (0,63; 4,67)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Uderzenia gorąca							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399	2,22 (1,54; 3,20)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	162 (20,3)	800	41 (10,3)	399	2,22 (1,54; 3,20)	0,10 (0,06; 0,14)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.11. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Odnotowano statystycznie istotnie częstsze występowanie krwawienia z nosa w grupie przyjmującej ENZ+BSC. W przypadku pozostałych zaburzeń w tej grupie nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 87.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	210 (26,3)	800	102 (25,6)	399	1,04 (0,79; 1,36)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	10 (2,5)	399	0,84 (0,38; 1,86)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Duszność							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	79 (9,9)	800	39 (9,8)	399	1,01 (0,68; 1,51)	0,001 (-0,03; 0,04)	NIE
Kaszel							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	47 (5,9)	800	25 (6,3)	399	0,93 (0,57; 1,54)	-0,004 (-0,03; 0,02)	NIE
Krwawienia z nosa							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	26 (3,3)	800	5 (1,3)	399	2,65 (1,01; 6,95)	0,02 (0,004; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	1 (0,3)	399	0,50 (0,03; 7,98)	-0,001 (-0,01; 0,003)	NIE
Ciężka zatorowość płucna							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	4 (1,0)	399	0,37 (0,08; 1,67)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*dane raportowane do stycznia 2012

10.1.12. Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności i wymioty (także ciężkie wymioty) stwierdzane były statystycznie istotnie częściej wśród chorych leczonych PLC+BSC. Częstość występowania pozostałych zaburzeń żołądka i jelit nie różniła się między grupami.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 88.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	539 (67,4)	800	279 (69,9)	399	0,89 (0,68; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,03)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	31 (3,9)	800	22 (5,5)	399	0,69 (0,39; 1,21)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
Biegunka							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	171 (21,4)	800	70 (17,5)	399	1,28 (0,94; 1,74)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	174 (21,8)	800	70 (17,5)	399	1,31 (0,96; 1,78)	0,04 (-0,005; 0,09)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	9 (1,1)	800	1 (0,3)	399	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	1 (0,3)	399	4,53 (0,57; 35,87)	0,01 (-0,0001; 0,02)	NIE
Ból brzucha							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	41 (5,1)	800	23 (5,8)	399	0,88 (0,52; 1,49)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Nudności							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	265 (33,1)	800	167 (41,9)	399	0,69 (0,54; 0,88)	-0,09 (-0,15; -0,03)	TAK
Wymioty							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	130 (16,3)	800	88 (22,1)	399	0,69 (0,51; 0,93)	-0,06 (-0,11; -0,01)	TAK
Ciężkie wymioty							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	8 (2,0)	399	0,12 (0,03; 0,58)	-0,02 (-0,03; -0,003)	TAK
Zaparcia							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	188 (23,5)	800	110 (27,6)	399	0,81 (0,61; 1,06)	-0,04 (-0,09; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.13. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ENZ+BSC i PLC+BSC w częstotliwości występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 89.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Zaburzenia funkcjonowania wątroby*							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	6 (1,5)	399	0,66 (0,23; 1,92)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia*							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	3 (0,4)	800	3 (0,8)	399	0,50 (0,10; 2,47)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

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

10.1.14. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wśród chorych przyjmujących ENZ+BSC odnotowano częstsze występowanie suchości skóry oraz świądu w porównaniu do PLC+BSC. Wszystkie z tych zdarzeń wystąpiły jednak maksymalnie w 2. stopniu nasilenia.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 90.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Suchość skóry							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	28 (3,5)	800	5 (1,3)	399	2,86 (1,10; 7,46)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Świąd							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	30 (3,8)	800	5 (1,3)	399	3,07 (1,18; 7,97)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.15. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Istotnie statystycznie różnice między grupami odnotowano w przypadku zaburzeń mięśniowo-szkieletowych w co najmniej 3. stopniu nasilenia (w dłuższym okresie raportowania). Różnicę między grupami stwierdzono ponadto w przypadku sztywności mięśniowej (w dłuższym okresie raportowania). W obydwu przypadkach różnice wskazują na przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC. Częstość występowania pozostałych zdarzeń w tej grupie nie różniła się między grupami.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 91.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	516 (64,5)	800	259 (64,9)	399	0,98 (0,76; 1,26)	-0,004 (-0,06; 0,05)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	17 (4,3)	399	1,56 (0,89; 2,74)	0,02 (-0,004; 0,05)	NIE
Artralgia							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	152 (19,0)	800	69 (17,3)	399	1,12 (0,82; 1,54)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	164 (20,5)	800	69 (17,3)	399	1,23 (0,90; 1,68)	0,03 (-0,01; 0,08)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	20 (2,5)	800	7 (1,8)	399	1,44 (0,60; 3,42)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Bóle mięśni							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	50 (6,3)	800	26 (6,5)	399	0,96 (0,59; 1,56)	-0,003 (-0,03; 0,03)	NIE
Bóle mięśniowo-szkieletowe							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	116 (14,5)	800	46 (11,5)	399	1,30 (0,90; 1,87)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399	4,02 (0,50; 32,25)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399	5,04 (0,64; 39,49)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
Bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	62 (7,8)	800	34 (8,5)	399	0,90 (0,58; 1,40)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
Ból kończyn							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	119 (14,9)	800	65 (16,3)	399	0,90 (0,65; 1,25)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
Ból kostny							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	101 (12,6)	800	61 (15,3)	399	0,80 (0,57; 1,13)	-0,03 (-0,07; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężki ból kostny							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	4 (1,0)	399	1,38 (0,44; 4,35)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężki ból kostny (nieprowadzący do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	4 (1,0)	399	1,63 (0,53; 5,04)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Ból pleców							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	197 (24,6)	800	96 (24,1)	399	1,03 (0,78; 1,36)	0,01 (-0,05; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	211 (26,4)	800	97 (24,3)	399	1,12 (0,84; 1,47)	0,02 (-0,03; 0,07)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	42 (5,3)	800	16 (4,0)	399	1,33 (0,74; 2,39)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Ciężki ból pleców							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	11 (1,4)	800	7 (1,8)	399	0,78 (0,30; 2,03)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
Oslabienie mięśni							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	74 (9,3)	800	27 (6,8)	399	1,40 (0,89; 2,22)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	78 (9,8)	800	27 (6,8)	399	1,49 (0,94; 2,35)	0,03 (-0,002; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	7 (1,8)	399	0,85 (0,33; 2,18)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Sztwywność mięśniowa							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	21 (2,6)	800	1 (0,3)	399	10,73 (1,44; 80,05)	0,02 (0,01; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.16. Zaburzenia nerek i dróg moczowych

U chorych przyjmujących ENZ+BSC odnotowano częstsze występowanie częstomoczu. Z kolei wśród chorych przyjmujących PLC+BSC odnotowano częstsze występowanie ciężkiego zatrzymania moczu. W przypadku pozostałych zdarzeń z tego obszaru nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 92.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	185 (23,1)	800	97 (24,3)	399	0,94 (0,71; 1,24)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	35 (4,4)	800	23 (5,8)	399	0,75 (0,44; 1,28)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Częstomocz							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	38 (4,8)	800	10 (2,5)	399	1,94 (0,96; 3,93)	0,02 (0,001; 0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Krwiomocz							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	52 (6,5)	800	18 (4,5)	399	1,47 (0,85; 2,55)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	55 (6,9)	800	18 (4,5)	399	1,56 (0,90; 2,70)	0,02 (-0,003; 0,05)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	4 (1,0)	399	1,76 (0,58; 5,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężki krwiomocz							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężki krwiomocz (nieprowadzący do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8)	800	5 (1,3)	399	1,40 (0,50; 3,92)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciężkie zatrzymanie moczu							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	3 (0,4)	800	8 (2,0)	399	0,18 (0,05; 0,70)	-0,02 (-0,03; -0,002)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.17. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Spośród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano jedynie w przypadku stanów osłabienia. Wynik świadczy o przewadze PLC+BSC nad ENZ+BSC. W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 93.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	506 (63,3)	800	231 (57,9)	399	1,25 (0,98; 1,60)	0,05 (-0,01; 0,11)	NIE
Ciężkie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	32 (4,0)	800	25 (6,3)	399	0,62 (0,36; 1,07)	-0,02 (-0,05; 0,005)	NIE
Gorączka							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	54 (6,8)	800	28 (7,0)	399	0,96 (0,60; 1,54)	-0,003 (-0,03; 0,03)	NIE
Ciężka gorączka							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	2 (0,3)	800	5 (1,3)	399	0,20 (0,04; 1,02)	-0,01 (-0,02; 0,001)	NIE
Obrzęk obwodowy							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	122 (15,3)	800	53 (13,3)	399	1,17 (0,83; 1,66)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	123 (15,4)	800	53 (13,3)	399	1,19 (0,84; 1,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	8 (1,0)	800	3 (0,8)	399	1,33 (0,35; 5,05)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	17 (2,1)	800	8 (2,0)	399	1,06 (0,45; 2,48)	0,001 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (nieprowadzące do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	4 (1,0)	399	1,50 (0,48; 4,69)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Osłabienie							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	140 (17,5)	800	67 (16,8)	399	1,05 (0,76; 1,45)	0,01 (-0,04; 0,05)	NIE
Stany osłabienia***							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	408 (51,0)	800	178 (44,6)	399	1,29 (1,02; 1,64)	0,06 (0,004; 0,12)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	72 (9,0)	800	37 (9,3)	399	0,97 (0,64; 1,47)	-0,003 (-0,04; 0,03)	NIE
Zmęczenie							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	269 (33,6)	800	116 (29,1)	399	1,24 (0,95; 1,60)	0,05 (-0,01; 0,10)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (Scher 2012)	50 (6,3)	800	29 (7,3)	399	0,85 (0,53; 1,37)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012;

*** w tym: osłabienie i zmęczenie

10.1.18. Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych

Wśród chorych przyjmujących PLC+BSC częściej odnotowywano występowanie nieprawidłowej aktywności aminotransferaz: asparaginianowej i alaninowej. Różnice są statystycznie istotne na korzyść ENZ+BSC. W pozostałych przypadkach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane zostały szczegółowo zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 94.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
Ogółem							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	148 (18,5)	800	77 (19,3)	399	0,95 (0,70; 1,29)	-0,01 (-0,06; 0,04)	NIE
Limfopenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	294 (36,9)	797	157 (39,7)	395	0,89 (0,69; 1,13)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	71 (8,9)	797	47 (11,9)	395	0,72 (0,49; 1,07)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy alaninowej							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	81 (10,2)	797	72 (18,2)	395	0,51 (0,36; 0,72)	-0,08 (-0,12; -0,04)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	2 (0,5)	395	0,49 (0,07; 3,52)	-0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
Nieprawidłowa aktywność aminotransferazy asparaginianowej							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	186 (23,3)	797	146 (37,0)	395	0,52 (0,40; 0,67)	-0,14 (-0,19; -0,08)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	3 (0,4)	797	4 (1,0)	395	0,37 (0,08; 1,66)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	23 (2,9)	797	7 (1,8)	395	1,65 (0,70; 3,87)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	797	1 (0,3)	395	0,99 (0,09; 10,96)	-0,00001 (-0,01; 0,01)	NIE
Nieprawidłowe stężenie kreatyniny							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	77 (9,7)	797	49 (12,4)	395	0,76 (0,52; 1,10)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	797	1 (0,3)	295	0,05 (0,00; 3,15)	-0,003 (-0,01; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Niskie stężenie hemoglobiny							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	633 (79,4)	797	321 (81,3)	395	0,89 (0,66; 1,21)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*</i>	36 (4,5)	797	21 (5,3)	395	0,84 (0,48; 1,46)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Spadek masy ciała							
<i>AFFIRM (EMA 2013)</i>	94 (11,8)	800	41 (10,3)	399	1,16 (0,79; 1,71)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*dane raportowane do stycznia 2012;

***4 przypadki dotyczyły czynników związanych z chorymi

10.1.19. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

W grupie przyjmującej ENZ+BSC odnotowano częstsze występowanie niepatologicznych złamań ogółem oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Spośród tych zdarzeń w grupie ENZ+BSC istotnie częściej występowały: złamania kończyn górnych ogółem i złamania kończyn dolnych ogółem oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Odnotowano także częstsze występowanie u chorych przyjmujących ENZ+BSC ciężkich patologicznych złamań (nieprowadzących do zgonu), upadków lub urazów związanych z upadkami oraz urazów, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku.

Pozostałe zdarzenia występowały z podobną częstością w obydwu grupach.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 95.

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Niepatologiczne złamania							
<i>AFFIRM (FDA 2012)*#</i>	32 (4,0)	800	3 (0,8)	399	5,50 (1,67; 18,07)	0,03 (0,02; 0,05)	TAK

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	11** (1,4)	800	1*** (0,3)	399	5,55 (0,71; 43,13)	0,01 (0,002; 0,02)	TAK
Niepatologiczne złamania kończyn górnych							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	10 (1,3)	800	1 (0,3)	399	5,04 (0,64; 39,49)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania kończyn dolnych							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	0 (0,0)	399	4,52 (1,12; 18,17)	0,01 (0,003; 0,02)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	6 (0,8)	800	0 (0,0)	399	4,50 (0,82; 24,70)	0,01 (0,0004; 0,01)	TAK
Niepatologiczne złamania rdzenia kręgowego							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	8 (1,0)	800	1 (0,3)	399	4,02 (0,50; 32,25)	0,01 (-0,001; 0,02)	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	3 (0,4)	800	1 (0,3)	399	1,50 (0,16; 14,45)	0,001 (-0,01; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania w obrębie klatki piersiowej							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Niepatologiczne złamania w obrębie czaszki i twarzoczaszki							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE
Niepatologiczne złamania niesprecyzowane							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,07; 286,63)	0,001 (-0,004; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania w obrębie jamy ustnej							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,07; 286,63)	0,001 (-0,004; 0,01)	NIE
Niepatologiczne złamania miednicy							
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	0 (0,0)	800	0 (0,0)	399	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,004; 0,004)	NIE

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie, patologiczne złamania							
<i>AFFIRM</i> (EMA 2013)	12 (1,5)	800	2 (0,5)	399	3,02 (0,67; 13,57)	0,01 (-0,0009; 0,02)	NIE
Ciężkie patologiczne złamania (nieprowadzące do zgonu)							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	2 (0,5)	399	3,28 (0,74; 14,60)	0,01 (0,0001; 0,02)	TAK
Upadki lub urazy związane z upadkami^{##}							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	37 (4,6) ^a	800	5 (1,3)	399	3,82 (1,49; 9,80)	0,03 (0,02; 0,05)	TAK
Minimum 3. stopień nasilenia							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	2 (0,3)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,24; 84,98)	0,003 (-0,003; 0,01)	NIE
Ciężkie upadki lub urazy związane z upadkami							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	1 (0,1)	800	0 (0,0)	399	4,48 (0,07; 286,63)	0,001 (-0,003; 0,01)	NIE
Urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	14 (1,8) ^{###}	800	2 (0,5)	399	3,54 (0,80; 15,63)	0,01 (0,001; 0,02)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012;

**większość zdarzeń była przypadkowa;

***4. stopnia nasilenia;

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

większość zdarzeń (73%) była przypadkowa;

najczęściej raportowano niepatologiczne złamania (1%);

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

10.1.20. Parametry życiowe

Podczas analizy parametrów życiowych w większości przypadków parametry były podobne między analizowanymi grupami. Jedynie w przypadku tętna poniżej 50 i jego spadku o więcej niż 20 BPM stwierdzono przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC. W przypadku pozostałych parametrów nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 96

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

Badanie (publikacja)	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
Ciśnienie skurczowe > 180 mmHg i wzrost > 40 mmHg							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	26 (3,3)	800	8 (2,0)	399	1,64 (0,74; 3,66)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Ciśnienie skurczowe poniżej 90 mmHg i jego spadek o więcej niż 30 mmHg							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	12 (1,5)	800	5 (1,3)	399	1,20 (0,42; 3,43)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
Ciśnienie rozkurczowe poniżej 50 mmHg i jego spadek o więcej niż 20 mmHg							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	3 (0,8)	399	1,50 (0,40; 5,58)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym ciśnieniem skurczowym lub rozkurczowym							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	46 (5,8)	800	18 (4,5)	399	1,29 (0,74; 2,26)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Tętno poniżej 50 i jego spadek o więcej niż 20 BPM							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	13 (1,6)	800	1 (0,3)	399	6,57 (0,86; 50,44)	0,01 (0,004; 0,02)	TAK
Tętno powyżej 120 i jego wzrost o więcej niż 30 BPM							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	4 (0,5)	800	5 (1,3)	399	0,40 (0,11; 1,48)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
Wszystkie zdarzenia związane z nieprawidłowym tętnem							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	17 (2,1)	800	6 (1,5)	399	1,42 (0,56; 3,64)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
Temperatura powyżej 38°C i jej wzrost o więcej niż 1°C							
<i>AFFIRM</i> (FDA 2012)*	9 (1,1)	800	8 (2,0)	399	0,56 (0,21; 1,45)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

* dane raportowane do stycznia 2012

10.1.21. Podsumowanie ilościowej oceny bezpieczeństwa

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

Zdarzenia niepożądane ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia występowały statystycznie istotnie częściej wśród chorych przyjmujących PLC+BSC. Różnic w profilu bezpieczeństwa nie stwierdzono analizując zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, związane z odstawieniem leku, prowadzące do redukcji dawki oraz prowadzące do tymczasowego przerwania przyjmowania leku.

W przypadku zdarzeń, co do których stwierdzono co najmniej możliwy związek ze stosowanym leczeniem odnotowano przewagę PLC+BSC nad ENZ+BSC. Wśród chorych leczonych ENZ+BSC istotnie statystycznie częściej występowały: neutropenia, halucynacje wzrokowe, ból głowy, napady drgawkowe, nadciśnienie, uderzenia gorąca, suchość skóry, świąd, niepatologiczne złamania oraz upadki. Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano różnic między grupami.

Przewagę ENZ+BSC nad PLC+BSC stwierdzono w przypadku ciężkich przerzutów do kości, ciężkich wymiotów oraz ciężkiego zatrzymania moczu. Z kolei w grupie ENZ+BSC statystycznie istotnie częściej występowały ciężkie patologiczne złamania (nieporowadzące do zgonu).

W przypadku zdarzeń innych niż ciężkie, statystycznie istotnie częściej w grupie PLC+BSC występowały takie zdarzenia jak: nudności, wymioty oraz nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: alaninowej i asparaginianowej. Stwierdzono także częstsze występowanie w grupie PLC+BSC niedokrwistości i hipokalcemii (minimum 3. stopień nasilenia).

Z kolei w grupie otrzymującej ENZ+BSC odnotowano statystycznie istotnie częstsze występowanie: zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń dolnych dróg oddechowych i zakażeń płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych, neutropenii, zaburzeń psychicznych ogółem, zaburzeń psychicznych (zanik pamięci, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze i zaburzenia koncentracji), zaburzeń układu nerwowego ogółem, bólu głowy (także w dłuższym okresie obserwacji), zaburzeń naczyniowych ogółem, niedociśnienia lub wzrost ciśnienia krwi, nadciśnienia (także w dłuższym okresie obserwacji), uderzeń gorąca (także w

dłużym okresie obserwacji), suchości skóry, świądu, sztywności mięśniowej, niepatologicznych złamań oraz upadków lub urazów związanych z upadkami.

Ponadto, w grupie ENZ+BSC częściej występowały także: neutropenia w minimum 3. stopniu nasilenia, ból głowy w minimum 3. stopniu nasilenia (także w dłuższym okresie obserwacji), ucisk rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego (minimum 3. stopień nasilenia), niedoczulica, krwawienie z nosa, bóle mięśniowo-szkieletowe (minimum 3. stopień nasilenia), częstomocz, stany osłabienia, niepatologiczne złamania w minimum 3. stopniu nasilenia, niepatologiczne złamania kończyn górnych, niepatologiczne złamania kończyn dolnych (także w minimum 3. stopniu nasilenia), ciężkie patologiczne złamania (nieprowadzące do zgonu), urazy, których konsekwencje utrzymywały się do 10 dni po upadku, tętno poniżej 50 i jego spadek o więcej niż 20 BPM.

Uwzględniając rozbieżności w okresach obserwacji w obydwu grupach, należy podkreślić, że różnice w częstości występowania zdarzeń takich jak: ciężki ból związany z przerzutami, ból pleców, zmniejszenie łaknienia, patologiczne złamania oraz ucisk rdzenia kręgowego prawdopodobnie nie mają znaczenia w ocenie profilu bezpieczeństwa enzalutamidu.

10.2. Porównanie pośrednie ENZ+BSC względem ABI+BSC z uwzględnieniem badania *Sun 2016*

Ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa ENZ+BSC względem ABI+BSC przedstawiono na podstawie porównania pośredniego. W porównaniu tym uwzględniono badanie *Sun 2016*, w przypadku którego stwierdzono wysoki stopień heterogeniczności względem badań randomizowanych uwzględnionych w głównej części analizy (*AFFIRM* i *COU-AA-301*). W niniejszym rozdziale przedstawiono więc analizę wrażliwości dla porównania ENZ+BSC względem ABI+BSC, pokazując wyniki porównań z uwzględnieniem badania *AFFIRM* i *Sun 2016* jak i z uwzględnieniem porównań pomiędzy danymi z badania *AFFIRM* i metaanalizą danych z badań *COU-AA-301* i *Sun 2016*. Nie wykonywano porównań z wykorzystaniem danych pochodzących jedynie z badań *AFFIRM* i *Sun 2016*, ponieważ celem tej analizy wrażliwości jest ocena wyników z wykorzystaniem badania *Sun 2016* w odniesieniu do wyników bez włączania tego badania do analizy.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów HR, OR, RD i NNT/NNH zamieszczono w rozdziale 6.9.

10.2.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu została przeprowadzona na drodze porównania pośredniego przez wspólną referencję – PLC+BSC względem następujących punktów końcowych (wspólnych dla uwzględnionych badań):

- ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS);
- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA,
- ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA;
- ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich.

Estymacje funkcji przeżycia i progresji choroby na podstawie danych ocenzonej zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres około 20 miesięcy. Wniosek taki oparto o wartość osi czasu w miejscu zakończenia krzywych przeżycia i progresji.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ENZ+BSC i ABI+BSC dla czasu przeżycia całkowitego. Udowodniono natomiast, iż opiniowana technologia medyczna skuteczniej niż ABI+BSC wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz istotnie statystycznie częściej pozwala na uzyskanie odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA oraz na podstawie oceny tkanek miękkich. Otrzymane wyniki są spójne z wynikami przedstawionymi w głównej części analizy.

Wyniki wraz ze szczegółowymi obliczeniami przedstawiono w poniższych tabelach.

Metaanalizy badań *COU-AA-301* i *Sun 2016* zostały zaprezentowane zarówno w tabelach jak i na diagramach typu *forest plot*.

Tabela 97.

Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania Sun 2016

Podgrupa	Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, ChPL Zytiga®) i/lub Badanie Sun 2016					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Dane estymowane					Dane estymowane					Dane estymowane		
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce] porównanie pośrednie na podstawie danych z badań AFFIRM i Sun 2016												
Populacja ITT	Dane dla 645 zgonów (53,8%)					Dane dla 56 zgonów (26,2%)					1,11 (0,64; 1,93)	NIE
	b/d	800	b/d	399	0,672 (0,573; 0,788)	n/o (17,4*; n/o)	143	n/o (12,4**; n/o)	71	0,604 (0,356; 1,026)		
Czas przeżycia całkowitego (OS) [m-ce] porównanie pośrednie na podstawie danych z badań AFFIRM i metaanalizy badań COU-AA-301 i Sun 2016												
Populacja ITT	Dane dla 645 zgonów (53,8%)					Dane dla 831 zgonów (59,0%)					0,92 (0,74; 1,15)	NIE
	b/d	800	b/d	399	0,672 (0,573; 0,788)	b/d	940	b/d	469	0,73 (0,63; 0,85)		
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

*dane przeliczono z dni na miesiące, w publikacji jest 521 dni, przyjęto iż 1 miesiąc = 30 dni

**dane przeliczono z dni na miesiące, w publikacji jest 371 dni, przyjęto iż 1 miesiąc = 30 dni

Rysunek 5.
Metaanaliza danych dla czasu przeżycia całkowitego

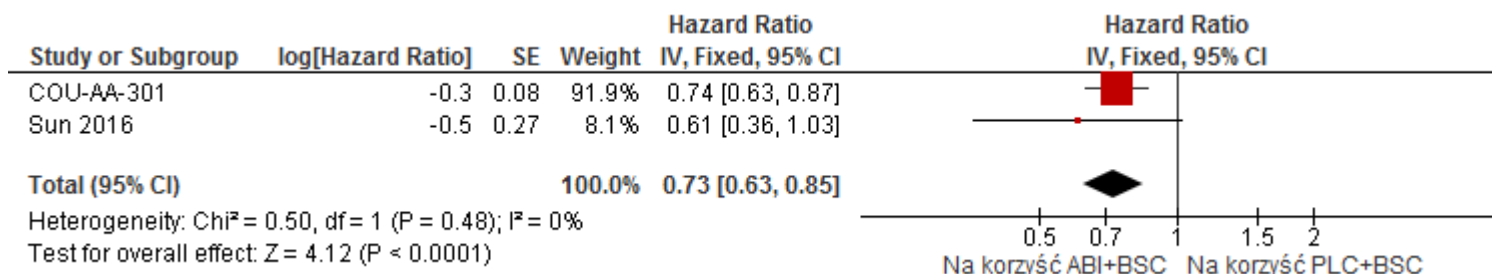


Tabela 98.

Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania Sun 2016

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (<i>Scher 2012, ASCO 2012</i>)					Badanie <i>COU-AA-301 (Fizazi 2012)</i> i/lub Badanie <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
	Dane estymowane					Dane estymowane					Dane estymowane	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce] porównanie pośrednie na podstawie danych z badań <i>AFFIRM</i> i <i>Sun 2016</i>												
Populacja ITT	8,3 (5,8; 8,3)	800	3,0 (2,9; 3,7)	399	0,248 (0,204; 0,303)	5,6 (4,7; 6,6)*	143	2,8 (1,0; 3,8)*	71	0,506 (0,356; 0,719)	0,490 (0,327; 0,734)	TAK

Podgrupa	Badanie <i>AFFIRM</i> (<i>Scher 2012, ASCO 2012</i>)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (<i>Fizazi 2012</i>) i/lub Badanie <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA [m-ce] porównanie pośrednie na podstawie danych z badań <i>AFFIRM</i> i metaanalizy badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>												
Populacja ITT	8,3 (5,8; 8,3)	800	3,0 (2,9; 3,7)	399	0,248 (0,204; 0,303)	b/d	940	b/d	469	0,60 (0,50; 0,71)	0,41 (0,32; 0,54)	TAK
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka												

*dane przeliczono z dni na miesiące

Rysunek 6.

Metaanaliza danych dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA

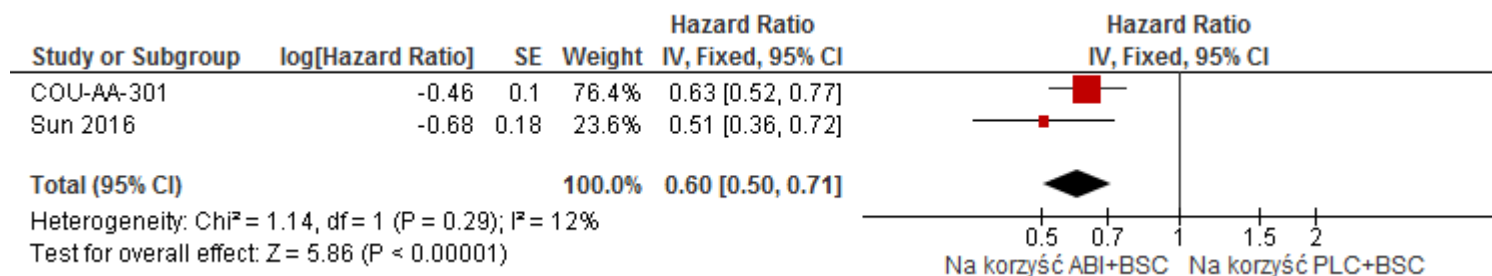


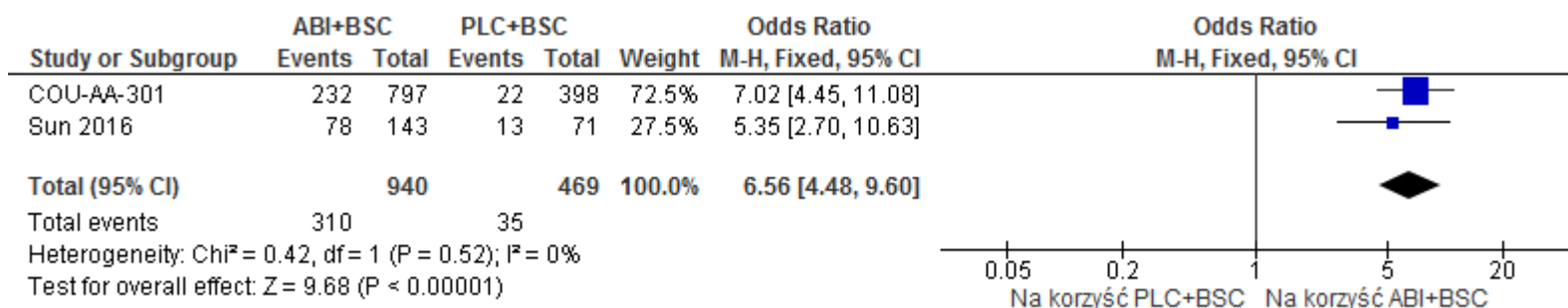
Tabela 99

Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku stężenia PSA – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania Sun 2016

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (de Bono 2011) i/lub Sun 2016					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 12,9					Okres obserwacji uśredniony (około 13,7 m-ca)			
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥ 50% względem wartości początkowych) porównanie pośrednie na podstawie danych z badań AFFIRM i Sun 2016													
Populacja ITT	395 (54,0)	731	5 (1,5)	330	OR=76,41 (31,22; 187,04)	78 (54,5)	143	13 (18,3)	71	OR=5,35 (2,70; 10,63)	OR=14,28 (4,63; 44,09)	6 (4; 20)	TAK
					RD=0,53 (0,49; 0,56)					RD=0,36 (0,24; 0,48)	RD=0,17 (0,05; 0,30)		
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji uśredniony (około 12,9 m-ca)					Okres obserwacji uśredniony (około 13,7 m-ca)			
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥ 50% względem wartości początkowych) porównanie pośrednie na podstawie danych z badań AFFIRM i metaanalizy badań COU-AA-301 i Sun 2016													
Populacja ITT	395 (54,0)	731	5 (1,5)	330	OR=76,41 (31,22; 187,04)	310 (33,0)	940	35 (7,5)	469	OR=6,56 (4,48; 9,60)	OR=11,65 (4,40; 30,81)	4 (4; 5)	TAK
					RD=0,53 (0,49; 0,56)					RD=0,26 (0,22; 0,29)	RD=0,27 (0,22; 0,32)		
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka													

Rysunek 7.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) – parametr OR



Rysunek 8.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) – parametr RD

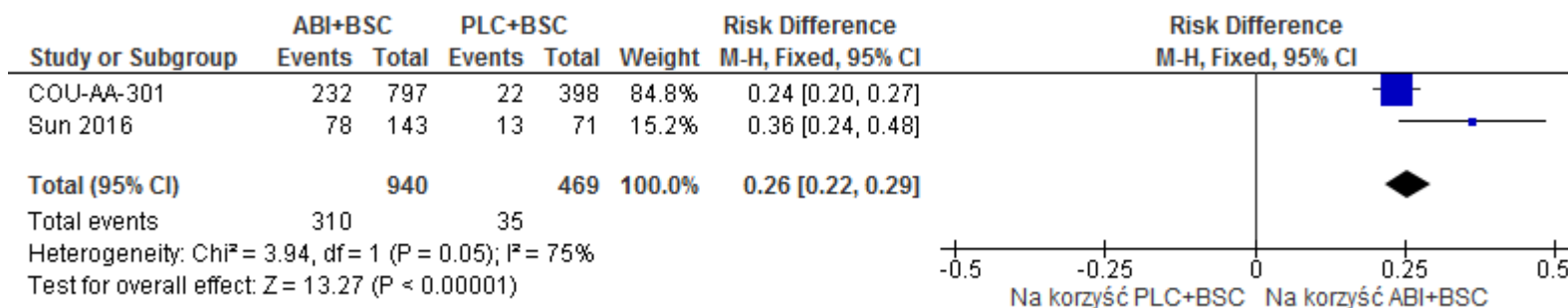


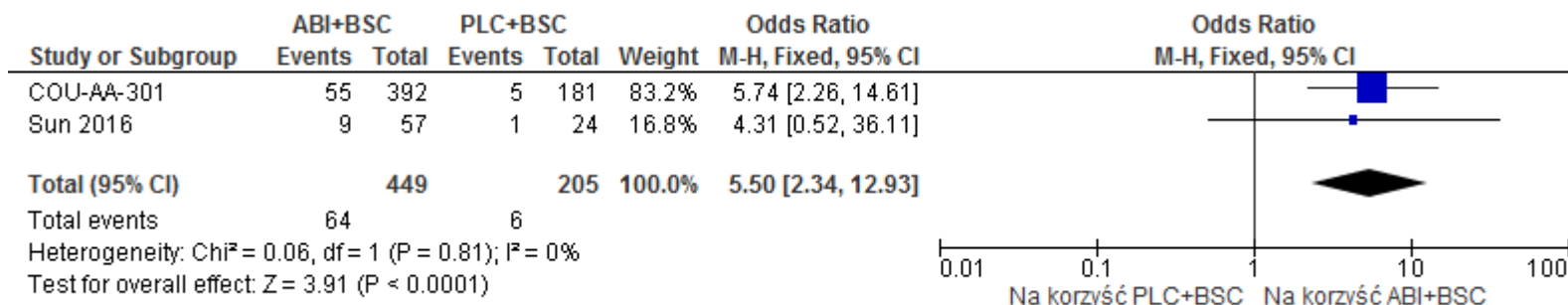
Tabela 100

Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie tkanek miękkich – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania Sun 2016

Podgrupa	Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie COU-AA-301 (de Bono 2011) i/lub Sun 2016					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 12,9					Okres obserwacji uśredniony (około 13,7 m-ca)			
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) porównanie pośrednie na podstawie danych z badań AFFIRM i Sun 2016													
Chorzy, u których występują mierzalne zmiany	129 (28,9)	446	8 (3,8)	208	OR=10,17 (4,87; 21,23)	9 (15,8)	57	1 (4,2)	24	OR=4,31 (0,52; 36,11)	OR=2,36 (0,25; 22,26)	n/d	NIE
					RD=0,25 (0,20; 0,30)					RD=0,12 (-0,01; 0,24)	RD=0,13 (-0,005; 0,26)		
Okres obserwacji (mediana) [m-ce]: 14,4					Okres obserwacji uśredniony (około 12,9 m-ca)					Okres obserwacji uśredniony (około 13,7 m-ca)			
Odpowiedź na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA ≥ 50% względem wartości początkowych) porównanie pośrednie na podstawie danych z badań AFFIRM i metaanalizy badań COU-AA-301 i Sun 2016													
Chorzy, u których występują mierzalne zmiany	129 (28,9)	446	8 (3,8)	208	OR=10,17 (4,87; 21,23)	64 (14,3)	449	6 (2,9)	205	OR=5,50 (2,34; 12,93)	OR=1,85 (0,60; 5,71)	8 (5; 13)	TAK
					RD=0,25 (0,20; 0,30)					RD=0,11 (0,07; 0,15)	RD=0,14 (0,08; 0,20)		
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka													

Rysunek 9.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie tkanek miękkich – parametr OR



Rysunek 10.

Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie tkanek miękkich – parametr RD



10.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa enzalutamidu względem octanu abirateronu została przeprowadzona na drodze porównania pośredniego przez wspólną referencję – PLC+BSC względem wspólnych dla uwzględnionych badań punktów końcowych. Oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jak i w podziale na poszczególne zdarzenia (zgodnie z MedDRA). Częstość zdarzeń niepożądanych przedstawiono następująco: wiersz oznaczony jako minimum 3. stopień nasilenia dotyczy najbliższego powyższego zdarzenia niepożądanego (np. wiersze podpisane: zdarzenia niepożądane ogółem i minimum 3. stopień nasilenia oznaczają kolejno: częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem o dowolnym stopniu nasilenia, a następnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w co najmniej 3. stopniu nasilenia).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ENZ+BSC i ABI+BSC dla żadnego z analizowanych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki wraz ze szczegółowymi obliczeniami przedstawiono w poniższych tabelach.

Metaanalizy badań *COU-AA-301* i *Sun 2016* zostały zaprezentowane zarówno w tabelach jak i na diagramach typu *forest plot*.

Tabela 101.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – analizy wrażliwości na podstawie badań *AFFIRM* i *Sun 2016*

Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012)					Badanie <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego		
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NTT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres raportowania										Okres raportowania		
9,3 m-cy		4 m-ce			Prawdopodobnie 9 m-cy*		Prawdopodobnie 5,2 m-ca**			Okres obserwacji uśredniony (około 9,2 m-ca)		
Zdarzenia niepożądane ogółem												
785 (98,1)	800	390 (97,7)	399	OR=1,21 (0,52; 2,78) RD=0,004 (-0,01; 0,02)	136 (95,1)	143	66 (93,0)	71	OR=1,47 (0,45; 4,81) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	OR=0,82 (0,19; 3,51) RD=-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Minimum 3. stopień nasilenia												
362 (45,3)	800	212 (53,1)	399	OR=0,73 (0,57; 0,93) RD=-0,08 (-0,14; -0,02)	46 (32,2)	143	20 (28,2)	71	OR=1,21 (0,65; 2,26) RD=0,04 (-0,09; 0,17)	OR=0,60 (0,31; 1,18) RD=-0,12 (-0,26; 0,02)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane												
268 (33,5)	800	154 (38,6)	399	OR=0,80 (0,62; 1,03) RD=-0,05 (-0,11; 0,01)	20 (14,0)	143	14 (19,7)	71	OR=0,66 (0,31; 1,40) RD=-0,06 (-0,17; 0,05)	OR=1,21 (0,55; 2,69) RD=0,01 (-0,12; 0,14)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu												
23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	OR=0,81 (0,41; 1,60)	9 (6,3)	143	9 (12,7)	71	OR=0,46 (0,18; 1,22)	OR=1,76 (0,54; 5,70)	n/d	NIE

Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012)					Badanie <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego		
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
				RD=-0,01 (-0,03; 0,02)					RD=-0,06 (-0,15; 0,02)	RD=0,05 (-0,04; 0,14)		
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

*w publikacji nie podano czasu w jakim raportowano zdarzenia niepożądane, jednak na podstawie informacji, iż jest to badanie symulujące badanie *COU-AA-301* przyjęto iż zdarzenia niepożądane raportowano w czasie okresu leczenia + 30 dni; okres raportowania przeliczono z tygodni na miesiące, w publikacji podano 32,3 tygodnia; przyjęto iż 1 miesiąc = 4 tygodnie

**w publikacji nie podano czasu w jakim raportowano zdarzenia niepożądane, jednak na podstawie informacji, iż jest to badanie symulujące badanie *COU-AA-301* przyjęto iż zdarzenia niepożądane raportowano w czasie okresu leczenia + 30 dni; okres raportowania przeliczono z tygodni na miesiące, w publikacji podano 16,9 tygodnia; przyjęto iż 1 miesiąc = 4 tygodnie

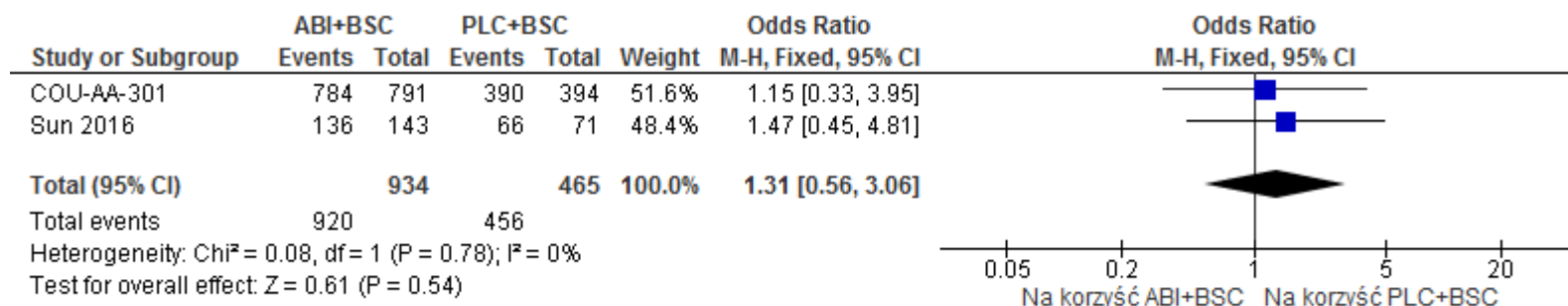
Tabela 102.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – analizy wrażliwości na podstawie badania *AFFIRM* i metaanalizy badań *COU-AA-301* i *Sun 2016*

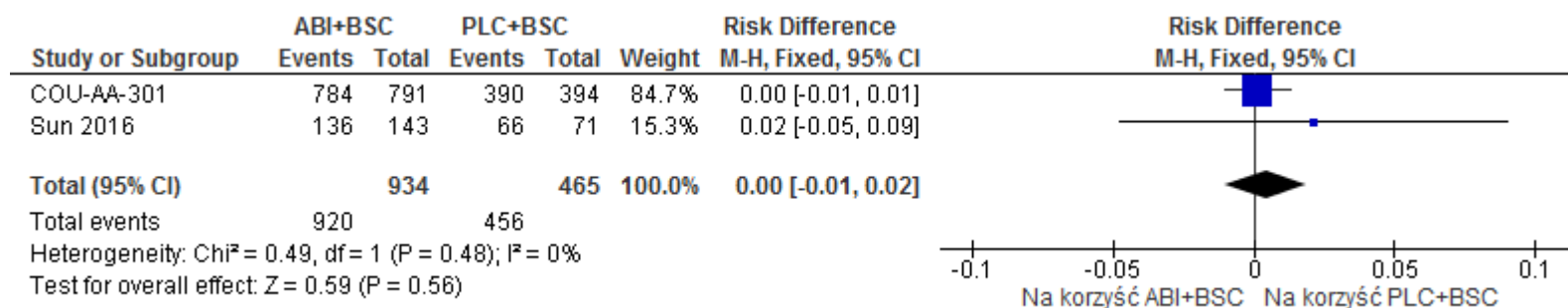
Badanie <i>AFFIRM</i> (Scher 2012)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (EMA 2013) i <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego		
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres raportowania												
9,3 m-cy		4 m-ce			Uśredniony: 8,7 m-ca		Uśredniony: 4,9 m-ca			Okres obserwacji uśredniony (około 9,0 m-cy)		
Zdarzenia niepożądane ogółem												
785 (98,1)	800	390 (97,7)	399	OR=1,21 (0,52; 2,78) RD=0,004 (-0,01; 0,02)	920 (98,5)	934	456 (98,1)	465	OR=1,31 (0,56; 3,06) RD=0,004 (-0,01; 0,02)	OR=0,92 (0,28; 3,05) RD=0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (Scher 2012)					Badanie Badanie COU-AA-301 (EMA 2013) i Sun 2016					Wynik porównania pośredniego		
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Minimum 3. stopień nasilenia												
362 (45,3)	800	212 (53,1)	399	OR=0,73 (0,57; 0,93) RD=-0,08 (-0,14; -0,02)	524 (56,1)	934	260 (55,9)	465	OR=1,01 (0,80; 1,27) RD=0,002 (-0,05; 0,06)	OR=0,72 (0,52; 1,01) RD=-0,08 (-0,16; 0,001)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane												
268 (33,5)	800	154 (38,6)	399	OR=0,80 (0,62; 1,03) RD=-0,05 (-0,11; 0,01)	355 (38,0)	934	186 (40,0)	465	OR=0,92 (0,73; 1,16) RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	OR=0,87 (0,62; 1,23) RD=-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu												
23 (2,9)	800	14 (3,5)	399	OR=0,81 (0,41; 1,60) RD=-0,01 (-0,03; 0,02)	114 (12,2)	934	70 (15,1)	465	OR=0,78 (0,57; 1,08) RD=-0,03 (-0,07; 0,01)	OR=1,04 (0,49; 2,20) RD=0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

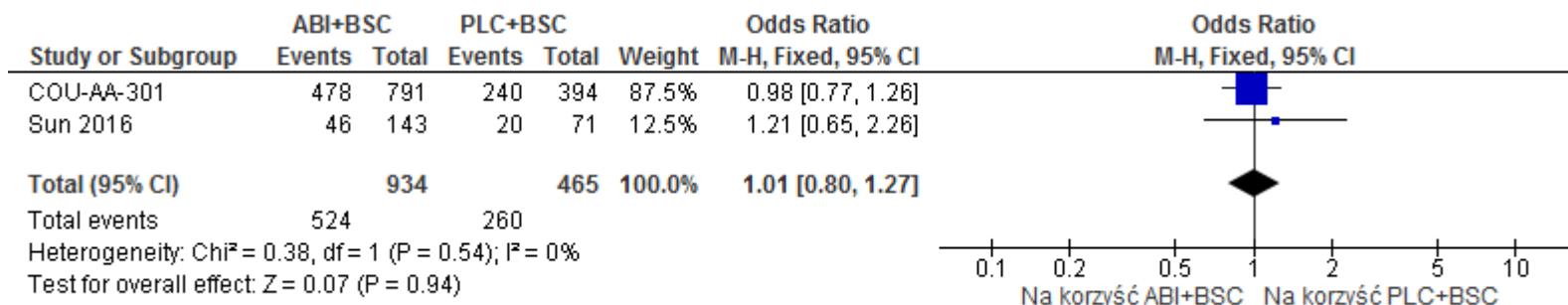
Rysunek 11.
Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem – parametr OR



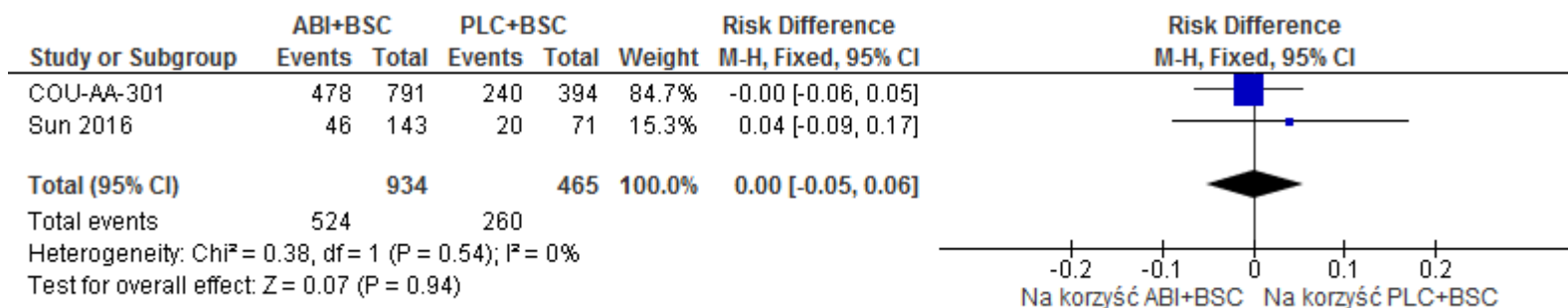
Rysunek 12.
Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem – parametr RD



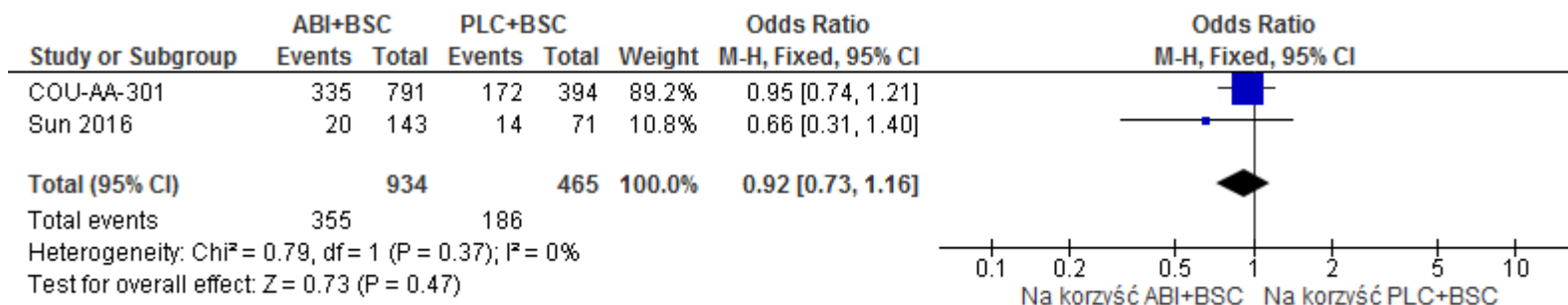
Rysunek 13.
Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem o minimum 3. stopniu nasilenia – parametr OR



Rysunek 14.
Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem o minimum 3. stopniu nasilenia – parametr RD



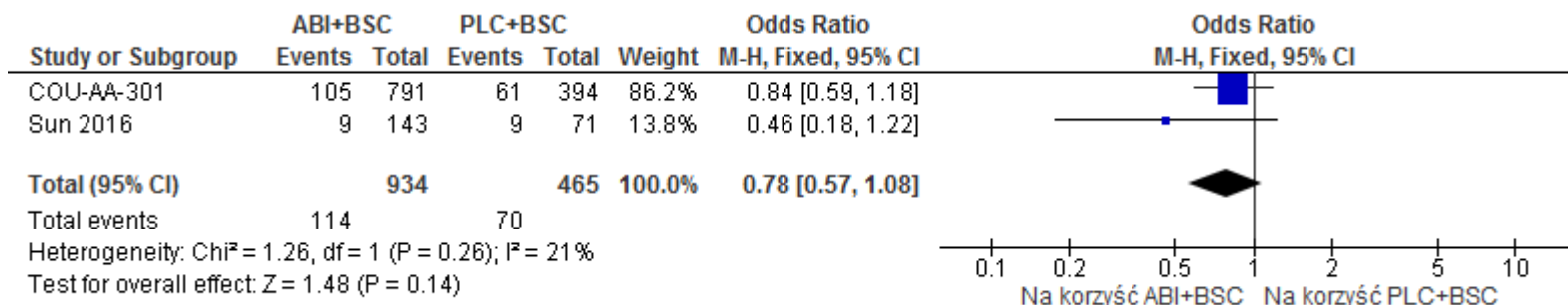
Rysunek 15.
Metaanaliza danych dla ciężkich zdarzeń niepożądanych – parametr OR



Rysunek 16.
Metaanaliza danych dla ciężkich zdarzeń niepożądanych – parametr RD



Rysunek 17.
Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – parametr OR



Rysunek 18.
Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – parametr RD



Tabela 103.

Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych – analizy wrażliwości na podstawie badań *AFFIRM* i *Sun 2016*

Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013)					Badanie <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
Okres raportowania										Okres raportowania			
9,3 m-cy		4 m-ce			Prawdopodobnie 9 m-cy*		Prawdopodobnie 5,2 m-ca**			Okres obserwacji uśredniony (około 9,2 m-ca)			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze													
Zakażenia dróg moczowych													
63 (7,9)	800	28 (7,0)	399	OR=1,13 (0,71; 1,80) RD=0,01 (-0,02; 0,04)	13 (9,1)	143	6 (8,5)	71	OR=1,08 (0,39; 2,98) RD=0,01 (-0,07; 0,09)	OR=1,05 (0,34; 3,20) RD=0,00 (-0,09; 0,09)	n/d	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego													
Niedokrwistość													
115 (14,4)	800	76 (19,0)	399	OR=0,71 (0,52; 0,98) RD=-0,05 (-0,09;-0,001)	37 (25,9)	143	16 (22,5)	71	OR=1,20 (0,61; 2,35) RD=0,03 (-0,09; 0,15)	OR=0,59 (0,28; 1,25) RD=-0,08 (-0,21; 0,05)	n/d	NIE	
Zaburzenia naczyniowe													
Nadciśnienie													
49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	OR=2,30 (1,18; 4,48) RD=0,03 (0,01; 0,06)	23 (16,1)	143	9 (12,7)	71	OR=1,32 (0,58; 3,03) RD=0,03 (-0,06; 0,13)	OR=1,74 (0,60; 5,04) RD=0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE	

Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie Sun 2016					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
Artralgia												
152 (19,0)	800	69 (17,3)	399	OR=1,12 (0,82; 1,54) RD=0,02 (-0,03; 0,06)	17 (11,9)	143	5 (7,0)	71	OR=1,78 (0,63; 5,04) RD=0,05 (-0,03; 0,13)	OR=0,63 (0,21; 1,86) RD=-0,03 (-0,12; 0,06)	n/d	NIE
Ból kończyn												
119 (14,9)	800	65 (16,3)	399	OR=0,90 (0,65; 1,25) RD=-0,01 (-0,06; 0,03)	15 (10,5)	143	10 (14,1)	71	OR=0,71 (0,30; 1,68) RD=-0,04 (-0,13; 0,06)	OR=1,27 (0,50; 3,19) RD=0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
Ból kostny												
101 (12,6)	800	61 (15,3)	399	OR=0,80 (0,57; 1,13) RD=-0,03 (-0,07; 0,02)	34 (23,8)	143	15 (21,1)	71	OR=1,16 (0,59; 2,32) RD=0,03 (-0,09; 0,14)	OR=0,69 (0,32; 1,48) RD=-0,06 (-0,18; 0,06)	n/d	NIE
Ból pleców												
197 (24,6)	800	96 (24,1)	399	OR=1,03 (0,78; 1,36) RD=0,01 (-0,05; 0,06)	19 (13,3)	143	9 (12,7)	71	OR=1,06 (0,45; 2,47) RD=0,01 (-0,09; 0,10)	OR=0,97 (0,40; 2,38) RD=0,00 (-0,11; 0,11)	n/d	NIE

Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013)					Badanie <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania												
Obrzęk obwodowy												
122 (15,3)	800	53 (13,3)	399	OR=1,17 (0,83; 1,66)	10 (7,0)	143	8 (11,3)	71	OR=0,59 (0,22; 1,57)	OR=1,98 (0,70; 5,62)	n/d	NIE
				RD=0,02 (-0,02; 0,06)					RD=-0,04 (-0,13; 0,04)	RD=0,06 (-0,03; 0,15)		
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

Tabela 104.

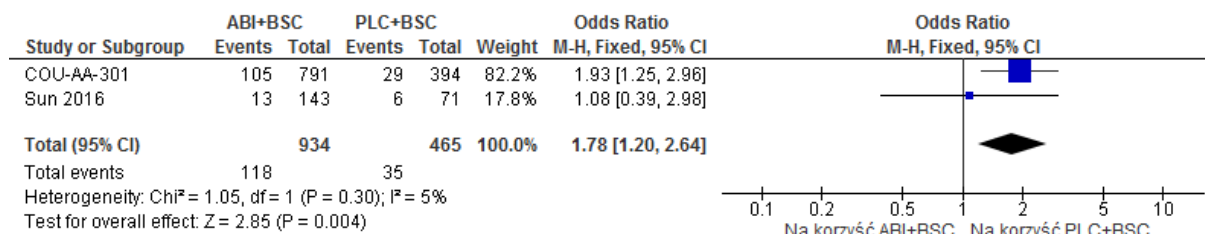
Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych – analizy wrażliwości na podstawie badania *AFFIRM* i metaanalizy badań *COU-AA-301* i *Sun 2016*

Badanie <i>AFFIRM</i> (EMA 2013)					Badanie <i>COU-AA-301</i> (Fizazi 2012, Mulders 2014) i <i>Sun 2016</i>					Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)		
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Okres raportowania												
9,3 m-cy		4 m-ce			Uśredniony: 8,7 m-ca		Uśredniony: 4,9 m-ca			Okres obserwacji uśredniony (około 9,0 m-cy)		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze												
Zakażenia dróg moczowych												
63 (7,9)	800	28 (7,0)	399	OR=1,13 (0,71; 1,80)	118 (12,6)	934	35 (7,5)	465	OR=1,78 (1,20; 2,64)	OR=0,63 (0,35; 1,17)	n/d	NIE

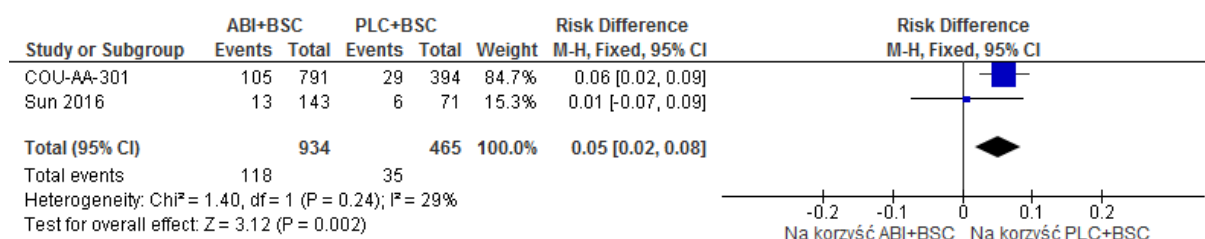
Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014) i Sun 2016				Wynik porównania pośredniego	NNT/NNH (95% CI)	IS	
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				OR, RD (95% CI)
				RD=0,01 (-0,02; 0,04)					RD=0,05 (0,02; 0,08)	RD=-0,04 (-0,08; 0,002)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego												
Niedokrwistość												
115 (14,4)	800	76 (19,0)	399	OR=0,71 (0,52, 0,98) RD=-0,05 (-0,09;-0,001)	235 (25,2)	934	126 (27,1)	465	OR=0,90 (0,70; 1,16) RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	OR=0,79 (0,53; 1,18) RD=-0,03 (-0,1; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe												
Nadciśnienie												
49 (6,1)	800	11 (2,8)	399	OR=2,30 (1,18; 4,48) RD=0,03 (0,01; 0,06)	111 (11,9)	934	41 (8,8)	465	OR=1,40 (0,96; 2,04) RD=0,03 (-0,002; 0,06)	OR=1,64 (0,76; 3,53) RD=0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej												
Artralgia												
152 (19,0)	800	69 (17,3)	399	OR=1,12 (0,82; 1,54) RD=0,02 (-0,03; 0,06)	256 (27,4)	934	100 (21,5)	465	OR=1,39 (1,06; 1,81) RD=0,06 (0,01; 0,11)	OR=0,81 (0,53; 1,22) RD=-0,04 (-0,11; 0,03)	n/d	NIE
Ból kończyn												
119 (14,9)	800	65 (16,3)	399	OR=0,90 (0,65; 1,25)	171 (18,3)	934	92 (19,8)	465	OR=0,91 (0,68; 1,21)	OR=0,99 (0,64; 1,53)	n/d	NIE

Badanie AFFIRM (EMA 2013)					Badanie COU-AA-301 (Fizazi 2012, Mulders 2014) i Sun 2016					Wynik porównania pośredniego		NNT/NNH (95% CI)	IS
ENZ+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	ABI+BSC		PLC+BSC		OR, RD (95% CI)	OR, RD (95% CI)			
n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N					
				RD=-0,01 (-0,06; 0,03)					RD=-0,01 (-0,06; 0,03)	RD=0,00 (-0,06; 0,06)			
Ból kostny													
101 (12,6)	800	61 (15,3)	399	OR=0,80 (0,57; 1,13) RD=-0,03 (-0,07; 0,02)	250 (26,8)	934	132 (28,4)	465	OR=0,92 (0,72; 1,18) RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	OR=0,87 (0,57; 1,33) RD=-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE	
Ból pleców													
197 (24,6)	800	96 (24,1)	399	OR=1,03 (0,78; 1,36) RD=0,01 (-0,05; 0,06)	281 (30,1)	934	150 (32,3)	465	OR=0,90 (0,71; 1,15) RD=-0,02 (-0,07; 0,03)	OR=1,14 (0,79; 1,65) RD=0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania													
Obrzęk obwodowy													
122 (15,3)	800	53 (13,3)	399	OR=1,17 (0,83; 1,66) RD=0,02 (-0,02; 0,06)	222 (23,8)	934	83 (17,8)	465	OR=1,44 (1,09; 1,91) RD=0,06 (0,02; 0,10)	OR=0,81 (0,52; 1,27) RD=-0,04 (-0,10; 0,02)	n/d	NIE	
GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – krytyczna													

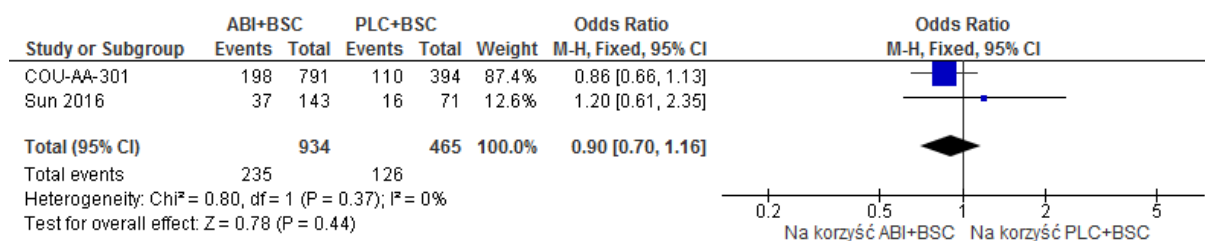
Rysunek 19.
Metaanaliza danych dla zakażenia dróg moczowych – parametr OR



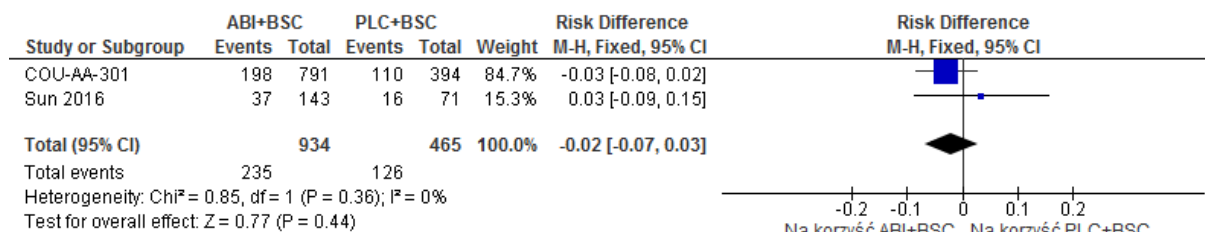
Rysunek 20.
Metaanaliza danych dla zakażenia dróg moczowych – parametr RD



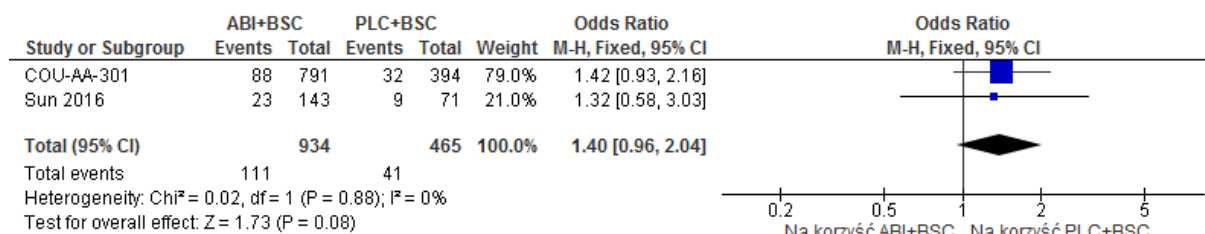
Rysunek 21.
Metaanaliza danych dla niedokrwistości – parametr OR



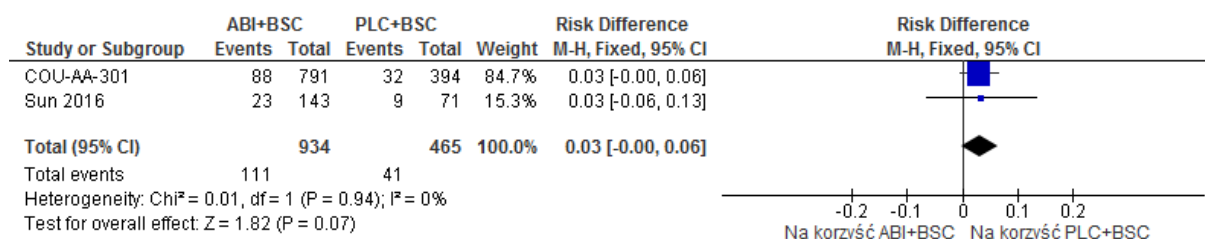
Rysunek 22.
Metaanaliza danych dla niedokrwistości – parametr RD



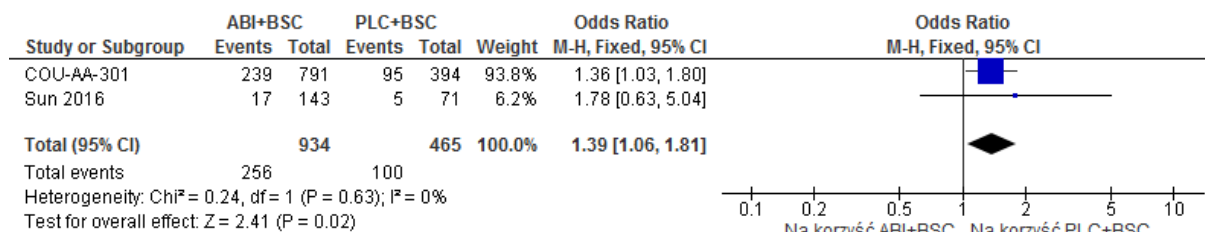
Rysunek 23.
Metaanaliza danych dla nadciśnienia – parametr OR



Rysunek 24.
Metaanaliza danych dla nadciśnienia – parametr RD



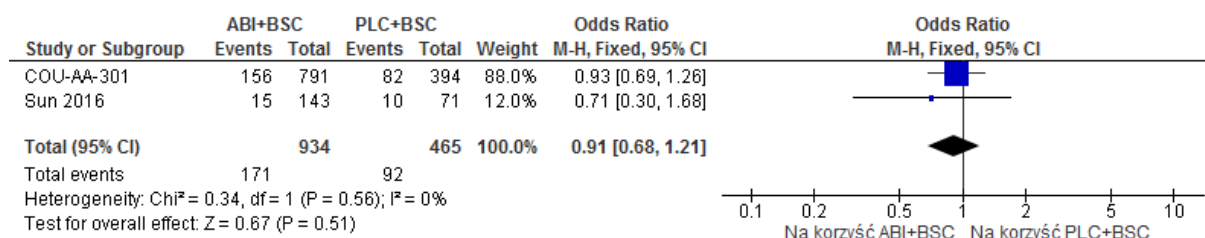
Rysunek 25.
Metaanaliza danych dla artralгии – parametr OR



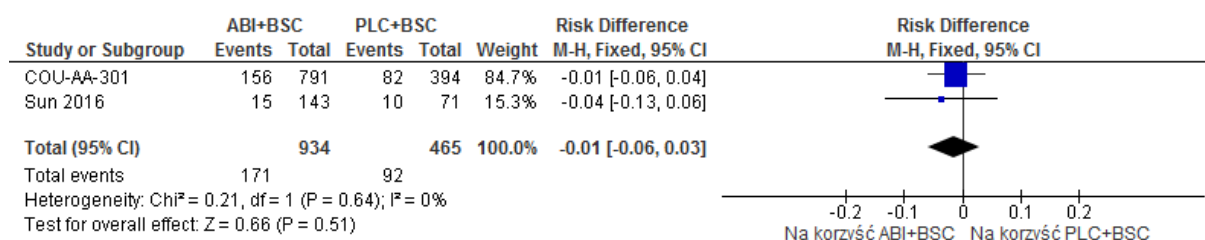
Rysunek 26.
Metaanaliza danych dla artralгии – parametr RD



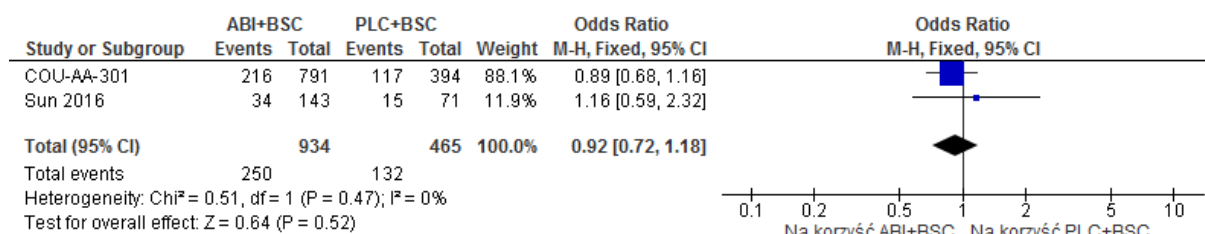
Rysunek 27.
Metaanaliza danych dla bólu kończyn – parametr OR



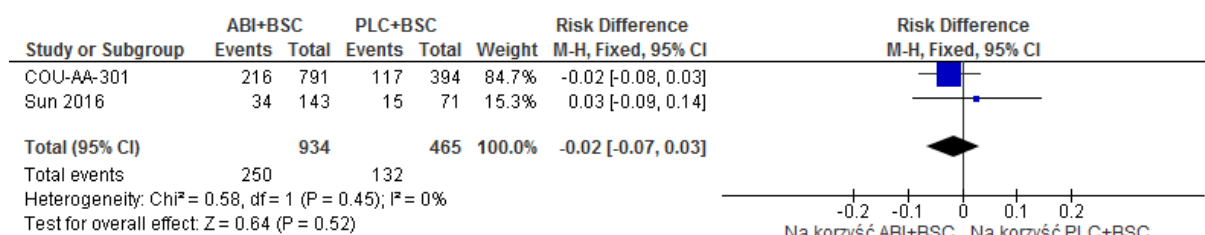
Rysunek 28.
Metaanaliza danych dla bólu kończyn – parametr RD



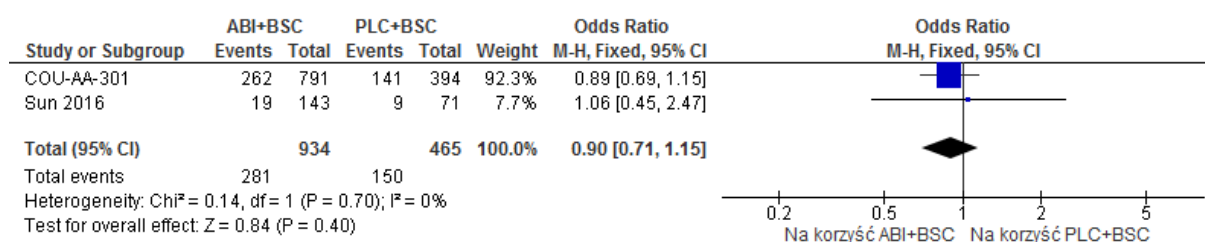
Rysunek 29.
Metaanaliza danych dla bólu kostnego – parametr OR



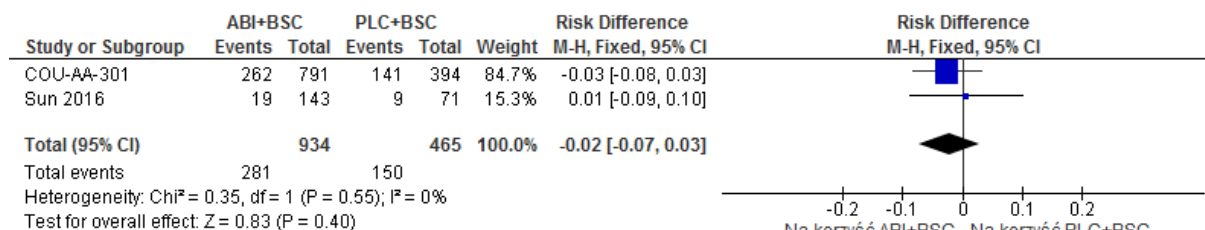
Rysunek 30.
Metaanaliza danych dla bólu kostnego – parametr RD



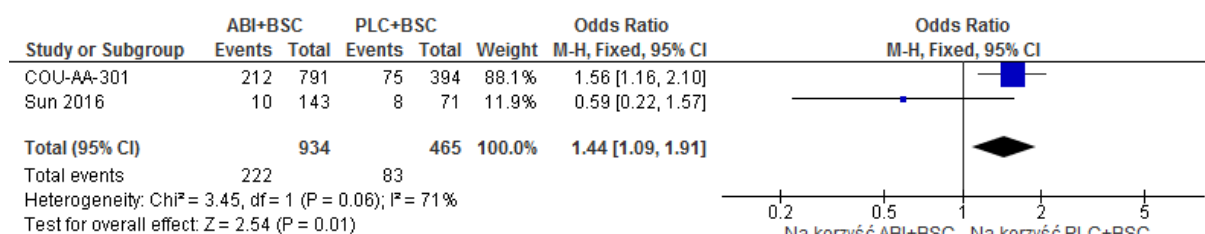
Rysunek 31.
Metaanaliza danych dla bólu pleców – parametr OR



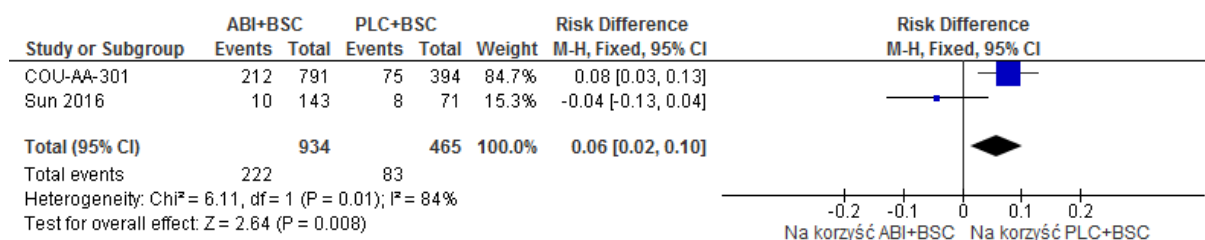
Rysunek 32.
Metaanaliza danych dla bólu pleców – parametr RD



Rysunek 33.
Metaanaliza danych dla obrzęku obwodowego – parametr OR



Rysunek 34.
Metaanaliza danych dla obrzęku obwodowego – parametr RD



10.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 105.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Embase [ab, ti, ot, kw]	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]
#1	enzalutamide OR MDV3100 OR "MDV 3100" OR "MDV-3100"	1 527	782	109
#2	xtandi	115 [^]	16	5
#3	#1 OR #2	1 595	783	109
#4	prostate OR prostates OR prostatic*	224 034	182 822	13 048
#5	cancer OR cancers OR tumors OR tumor OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms	2 945 840	3 703 274	117 853
#6	#4 AND #5	164 091	142 502	8 780
#7	HRPC OR CRPC	4 699	2 326	332
#8	#6 OR #7	164 313	142 625	8 788
#9	#3 AND #8	1 484	758	103 ^{^^}

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej leku

^{^^}w bazie CENTRAL (II etap przeglądu) odnaleziono 91 publikacji

Data wyszukiwania: 15.06.2016 r.

Tabela 106.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Embase [ab, ti, ot, kw]	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]
#1	abiraterone OR abirateron* OR "CB 7630" OR CB7630 OR "CB-7630"	2 056	1 025	146
#2	zytiga	236 [^]	500	7
#3	#1 OR #2	2 202	1 027	146
#4	prostate OR prostates OR prostatic*	224 493	182 982	13 048
#5	cancer OR cancers OR tumors OR tumor OR tumour OR tumours OR neoplasia OR neoplasm OR neoplasms	2 952 038	3 706 128	117 856

Nr	Zapytanie	Liczba trafień		
		Embase [ab, ti, ot, kw]	Medline [All Fields]	The Cochrane Library [All text]
#6	#4 AND #5	164 481	142 640	8 780
#7	HRPC OR CRPC	4 720	2 329	332
#8	#6 OR #7	164 704	142763	8 788
#9	#3 AND #8	1 984	970	141 [^]
#10	random* OR randomised OR randomized OR RCT	1 105 703 ^{^^}	1 047 705	n/d
#11	#9 AND #10	315	143	n/d

[^] dodatkowo zastosowano deskryptor tn dotyczący nazwy handlowej leku

^{^^} liczba publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL wynosiła 128

^{^^^} dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 20.06.2016 r.

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 107.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	enzalutamide OR Xtandi	12
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	enzalutamide OR Xtandi	311
Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/search.html	enzalutamide OR Xtandi	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	enzalutamide OR Xtandi	26
The U.S. National Institutes of Health https://www.clinicaltrials.gov/	enzalutamide OR Xtandi	145
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	enzalutamide OR Xtandi	0
III etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	abiraterone OR Zytiga	266
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	abiraterone OR Zytiga	29

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 22.06.2016

10.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

AFFIRM [136]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja blokowa (chorzy przydzielani do 2 grup: ENZ+BSC vs PLC+BSC (2:1). wykonana za pomocą IVRS (ang. <i>Interactive Voice Recognition System</i> – interaktywny system rozpoznania mowy) ze stratyfikacją wg wyniku skali sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>: 0 lub 1 vs 2)* oraz kwestionariusza oceny bólu BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>: 0-3 vs 4-10)**</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: PLC w postaci identycznych do ENZ kapsulek. Chorzy, badacze oraz pracownicy prowadzący badanie zostali poddani zaślepieniu. Ujawnienie leczenia mogło nastąpić jedynie w przypadku, gdy wiedza o metodzie zaślepienia diametralnie zmieniła planowane zarządzanie medyczne w nagłych wypadkach. Wniosek o ujawnienie zaślepienia powinno być omówione z monitorem medycznym. Jeśli jest to uzasadnione monitor medyczny może ujawnić zaślepienie przez użycie IVRS.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 15,8% badanych (189 osób) z powodów innych niż zgon[^] lub progresja choroby (dane te zostały przedstawiona w analizie skuteczności), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ 111 (13,9%) osób przyjmujących ENZ+BSC: 61 (7,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 24 (3,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub z powodu naruszenia protokołu badania i 26 (3,3%) z powodu innych przyczyn; ⊗ 78 (19,5%) osób otrzymujących PLC+BSC: 39 (9,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 21 (5,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu lub z powodu naruszenia protokołu badania i 18 (4,5%) z powodu innych przyczyn. <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, w analizie czasu przeżycia całkowitego, analizie progresji choroby, analizie odpowiedzi na leczenie PSA i ocenie bezpieczeństwa;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Medivation i Astellas Pharma Global Development</p> <p>Liczba ośrodków: 156 ośrodków (15 państw);</p> <p>Okres obserwacji (mediana): czas leczenia ENZ+BSC – 8,3 m-ca., czas leczenia PLC+BSC – 3,0 m-ca + okres obserwacji, w sumie mediana okresu obserwacji wynosi 14,4 m-ca (profil bezpieczeństwa oceniono w czasie leczenia oraz przez 30 dni oraz przez kolejne 30 dni, czyli okres leczenia + 60 dni);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego bez neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek; ⊗ trwająca terapia, polegająca na inaktywacji androgenów poprzez ciągłe ograniczenie uwalniania hormonu gonadotropiny (GnRH) lub orchiektomię (kastracja medyczna lub chirurgiczna); u chorych bez przeprowadzonej orchiektomii w okresie leczenia konieczne jest zapewnienie efektywnego utrzymania stężenia GnRH; ⊗ stężenie testosteronu w surowicy krwi < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) podczas wizyty przesiewowej; ⊗ utrzymanie stałego dawkowania bisfosfonianem w okresie ≥ 4 tyg. u chorych, przyjmujących te leki; ⊗ progresja CRPC (oznaczona za pomocą stężenia PSA lub obrazowania po chemioterapii opartej na docetakselu). Progresja CRPC definiowana za pomocą co najmniej jednego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ co najmniej trzy kolejne, rosnące oznaczenia stężenia PSA, w odstępie co najmniej tyg., stężenie PSA podczas badania przesiewowego ≥ 2 ng/ml; ⊗ postępująca choroba tkanek miękkich (na podstawie RECIST); ⊗ postępująca choroba kości (≥ 2 zmiany chorobowe wykryte za pomocą obrazowania kości).

AFFIRM [136]

- ⊗ ≤2 schematy chemioterapii opartej na ≥1 schemat docetakselu;
- ⊗ stan sprawności 0-2 wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)*;
- ⊗ szacowana długość życia ≥6 m-cy;
- ⊗ chorzy będący w stanie połykać lek i zgadzający się z wymaganiami badania;
- ⊗ chorzy skłonni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ ciężka współistniejąca choroba/infekcja/zaburzenie mogące wpłynąć na udział chorego w badaniu;
- ⊗ przerzuty do mózgu lub aktywne choroby zewnątrzoponowe (chorzy leczeni na choroby zewnątrzoponowe byli włączani do badania);
- ⊗ całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych <1 500/μl, liczba płytek krwi <100 000/μl i stężenie hemoglobiny <5,6 mmol/l (9 g/dl) podczas badania przesiewowego (chorzy mogli nie otrzymywać czynników wzrostu lub transfuzji krwi w przeciągu 7 dni od wizyty przesiewowej);
- ⊗ całkowite stężenie bilirubiny, aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) ponad 2 razy większe od górnej granicy normy###;
- ⊗ stężenie kreatyniny >177 μmol/l (>2 mg/dl)###;
- ⊗ stężenie albuminy we krwi <30 g/l (3,0 g/dl)###;
- ⊗ przerzuty w okresie ostatnich 5 lat inne niż leczonej nieczerniakowaty rak skóry;
- ⊗ leczenie antagonistami receptorów androgenowych (bicalutamid, flutamid, nilutamid), inhibitorem 5-α-reduktazy (finasteryd, dutasteryd), estrogenami lub chemioterapią w przeciągu 4 tyg. od włączenia do badania (1. dzień wizyty), lub zamiar włączenia leczenia jednym z wymienionych leków w trakcie badania;
- ⊗ szczepienia terapeutyczne, stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego (np. Provenge®) lub zamiar stosowania tego leczenia w trakcie badania;
- ⊗ stosowanie ziół mogących zmniejszyć stężenie PSA (np. *Saw Palmetto*), stosowane systemowo kortykosteroidy w dawce większej niż równoważnik 10 mg prednizonu/prednizolonu na dobę w okresie 4 tyg. od włączenia do badania, lub zamiar stosowania tego leczenia w trakcie badania;
- ⊗ progresja raka gruczołu krokowego w trakcie leczenia ketokonazolem w wywiadzie lub zamiar stosowania tego leku w badaniu;
- ⊗ radioterapia w okresie 3 tyg. (okres 2 tyg. gdy zastosowano pojedynczą frakcję radioterapii) lub leczenie radionuklidami w okresie 8 tyg. od włączenia do badania;
- ⊗ zamiar leczenia paliatywnego w celu łagodzenia bólu kości (np. radioterapia lub operacja chirurgiczna);
- ⊗ strukturalnie niestabilne zmiany kostne sugerujące możliwość wystąpienia złamań;
- ⊗ napad drgawkowy w wywiadzie (w tym: drgawki gorączkowe), utraty przytomności, przemijający napad niedokrwienności w ciągu 12 godz. od włączenia do badania lub dowolny stan mogący prowadzić do napadu drgawkowego (m.in. udar, malformacje tętniczo-żylny w mózgu, uraz głowy z utratą przytomności wymagający hospitalizacji);
- ⊗ istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, w tym:
 - ⊗ zawał serca w okresie 6 m-cy od włączenia do badania;
 - ⊗ niekontrolowana dławica piersiowa w okresie 3 m-cy od włączenia do badania;
 - ⊗ zastoinowa niewydolność serca III lub IV klasy wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*) w wywiadzie, chyba że echokardiogram przesiewowy lub skan MUGA wykonany w okresie 3 m-cy wykazał ≥45% frakcję wyrzutową lewej komory serca;
 - ⊗ podejrzenie lub rozpoznanie wrodzonego zespołu długiego odcinka QT;
 - ⊗ istotna klinicznie arytmia komory serca (np. częstoskurcz komorowy, migotanie komór, wielokształtny częstoskurcz komorowy - *torsades de pointes*) w wywiadzie;
 - ⊗ wydłużony odstęp QT skorygowany wzorem Fridericia (QTcF) podczas przesiewowego ECG > 470 msek.;
 - ⊗ II lub III stopień blokady serca (Mobitz II) przy stałym braku rozrusznika serca w wywiadzie;
 - ⊗ niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe <86 mmHg lub bradykardia z tętnem <50 uderzeń na minutę podczas jakiegokolwiek EKG wykonanego w dniu wizyty przesiewowej lub w 1. dniu badania;
 - ⊗ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze: spoczynkowe skurczowe ciśnienie krwi >170 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe >105 mmHg w dniu wizyty przesiewowej lub w 1. dniu badania;
- ⊗ chorzy mający w planach, lub stosujący w okresie 30 dni przed włączeniem do badania aż do jego zakończenia następujące leki, obniżające możliwość wystąpienia napadów drgawkowych lub wydłużenie odstępu wrodzonego zespołu długiego QT):
 - ⊗ aminofilina/teofilina;
 - ⊗ atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klopapina, olanzapina, risperidon, zyprazydon);
 - ⊗ bupropion;

AFFIRM [136]

- * leki przeciwartymiczne klasy IA i III (np. amiodaron, bretylium, dyzopiramid, ibutyliid, prokainamid, chinidyna, sotalol);
- * dolasetron;
- * droperidol;
- * gatifloksacyna/moksifloksacyna;
- * insulina;
- * lit;
- * antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna);
- * petydyna;
- * przeciwpsychotyczne fenotiazyny (np. chlorpromazyna, mezoridazyny, triorydazyna);
- * pimozydy;
- * trój- i cztero-pierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, dezypramina, doksepina, imipramina, maprotylina, mirtazapina);
- * wenlafaksyna.
- * udział w innym badaniu klinicznym, oceniającym leki blokujące syntezę androgenów (np. octan abirateronu, TAK-700, TAK-683, TAK-448) lub receptory androgenowe (np. BMS-641988), wykluczając chorych, u których wzrosło stężenie PSA w stosunku do punktu wyjściowego w ciągu pierwszych 12 tyg. leczenia;
- * udział w innym badaniu klinicznym, oceniającym ENZ;
- * przyjmowanie badanego leku w ciągu pierwszych 4 tyg. od włączenia do badania (dzień 1. wizyty 8.) lub planowanie jego stosowania w czasie badania;
- * zaburzenia żołądkowo-jelitowe mające wpływ na wchłanianie (np. wycięcie żołądka, aktywna choroba wrzodowa w ciągu ostatnich 3 m-cy);
- * poważna operacja w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania (dzień 1. wizyty).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ENZ+BSC)	Grupa kontrolna (PLC+BSC)
Liczba chorych	800	399
Czas od momentu diagnozy, mediana [lata]	5,9	6,0
Wiek, mediana (zakres) [lata]	69 (41-92)	69 (49-89)
Wiek ≥ 75 lat, n (%)	199 (24,9)	104 (26,1)
Wynik w skali Gleasona podczas 1. diagnozy, n (%) ^{##}	≤ 7	360 (49,6)
	> 7	366 (50,4)
Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	730 (91,3)
	2	70 (8,8)
Średnie nasilenie bólu, n (%) ^{***}	< 4	574 (71,8)
	≥ 4	226 (28,3)
Liczba cykli chemioterapii przed badaniem, n (%)	1	579 (72,4)
	2	196 (24,5)
	≥ 3	25 (3,1)
Liczba cykli chemioterapii opartej na DOC (mediana)	8,5	8,0

AFFIRM [136]					
Ekspozycja na DOC [mg/m ²]	n (%)		702 (87,8)	333 (83,5)	
	Mediana (zakres)		600,0 (25,0-2520,0)	600,0 (75,0-2175,0)	
	≥3, n (%)		393 (49,5)	212 (53,3)	
Przyjmowanie bisfosfonianu, n (%) [#]	Kwas zoledronowy		303 (37,9)	149 (37,3)	
	Kwasy bisfosfonianowe ogółem		345 (43,1)	173 (43,4)	
Przeprowadzone przed badaniem operacje urologiczne, n (%)	Ogółem		531 (66,4)	243 (60,9)	
	Radykalna prostatektomia		277 (34,6)	122 (30,6)	
	Orchiektomia ⁴⁵		44 (5,5)	23 (5,8)	
	Przezcewkowa resekcja gruczołu krokowego		115 (14,4)	49 (12,3)	
Radioterapia, n (%)	Ogółem		571 (71,4)	287 (71,9)	
	Podstawowa		300 (37,5)	167 (41,9)	
	Ratująca		68 (8,5)	26 (6,5)	
	Przerzutów/paliatywna		324 (40,5)	151 (37,8)	
Stężenie hemoglobiny [g/dl] [#]	N		799	399	
	Mediana (zakres)		12,0 (6,3-15,6)	12,0 (6,8-17,1)	
Stężenie albuminy w surowicy [g/dl] [#]	N		800	397	
	Mediana (zakres)		3,8 (2,6-5,0)	3,8 (2,4-4,8)	
Stężenie testosteronu [ng/dl] [#]	N		790	394	
	≤35, n (%)		776 (98,2)	385 (97,7)	
	50> x >35, n (%)		14 (1,8)	9 (2,3)	
Stężenie PSA [ng/ml] [#]	Mediana (zakres)		107,7 (0,2-11 794,1)	128,3 (0,0-19 000,0)	
Zasięg choroby, n (%) [#]	Zmiany kostne ogółem		735 (92,2)	364 (91,5)	
	>20 zmian kostnych		302 (37,8)	151 (37,8)	
	Tkanki miękkie	Węzły chłonne		442 (55,8)	219 (55,0)
		Trzewna wątroby		92 (11,6)	34 (8,5)
		Trzewna płuc		122 (15,4)	59 (14,8)
Inne tkanki miękkie		147 (18,6)	70 (17,6)		

⁴⁵ zabieg operacyjny polegający na chirurgicznym usunięciu gonad męskich (jąder) oraz powrózka nasiennego

AFFIRM [136]				
Wzrost stężenia PSA, n (%)#	Tak		710 (88,8)	357 (89,5)
	Nie		90 (11,3)	42 (10,5)
Rodzaj progresji, n (%)#	Tylko progresja PSA		326 (41,0)	164 (41,2)
	Radiograficzna ogółem		470 (59,0)	234 (58,8)
	Radiograficzna	Dotyczy tylko kości	205 (25,6)	117 (29,3)
		Dotyczy tylko tkanek miękkich	127 (15,9)	59 (14,8)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: ENZ+BSC Chorzy otrzymywali ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia. Leczenie ENZ kontynuowano do czasu udokumentowanej i potwierdzonej progresji choroby (np. potwierdzonej radiologicznie lub w momencie wystąpienia pierwszych zdarzeń kostnych).</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC+BSC Chorzy przyjmowali PLC (Labrasol®) w formie kapsułek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość). Stosowanie PLC kontynuowano do czasu progresji choroby ustalonej radiologicznie.</p> <p>Leczenie wspomagające: dopuszczano stosowanie prednizonu lub innych glikokortykosteroidów. Dawki przyjmowanego wcześniej bisfosfonianu i analogów LHRH powinny być utrzymane na stałym poziomie podczas trwania badania.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS); <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ częstość występowania zgonów z uwzględnieniem przyczyny zgonu; ⊗ ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P; ⊗ progresja choroby; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych; ⊗ odpowiedź na leczenie; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich, w tym analiza w podgrupach; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ profil bezpieczeństwa. 				

*0 – w pełni aktywny, 1 – ograniczenia przy wzmożonym wysiłku, chory zdolny do wykonywania lekkich prac, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych, 2 – niezdolny do wykonywania pracy, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych;

**0-3 brak bólu do bólu o łagodnym nasileniu, 4-10 ból o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;

***ocena na podstawie kwestionariusza BPI-SF, pytanie nr 3 (największe nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 godzin) oceniano w skali 0-10, wzrost nasilenia bólu wprost proporcjonalny do wzrostu punktacji;

#wynik otrzymany w chwili włączenia do badania (ang. *baseline*);

##mediana dla wyniku Gleasona w obu grupach wynosi 8;

###oznaczenie wykonane w czasie wizyty przesiewowej;

^w załączniku do publikacji *Scher 2012* podano, iż w grupie ENZ+BSC zgon wystąpił u 17 (2,1%) chorych, a w grupie PLC+BSC u 6 (1,5%) chorych, nie podano jednak przyczyny zgonu; dane te nie są spójne z przedstawioną w analizie skuteczności częstością zgonów: zgony ogółem (jako OS) oraz zgony z powodu progresji choroby, innych powodów i z nieznannej przyczyny

COU-AA-301 [142]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe;

Opis metody randomizacji: tak, chorych poddawano randomizacji blokowej 2:1 (ABI+BSC vs PLC+BSC) za pomocą systemu IWRS (ang. *Interactive Web Response System*, interaktywny system internetowy) ze stratyfikacją wg wyniku w skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*: 0 lub 1 vs 2)[#], nasilenia bólu w kwestionariuszu BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*: 0-3 vs 4-10)^{##}, liczba cykli chemioterapii (1 vs 2) oraz rodzaju dowodu progresji raka gruczołu krokowego (tylko wzrost stężenia PSA vs progresja choroby ustalona metodą radiograficzną).

Podczas randomizacji za pomocą systemu IWRS chorzy otrzymywali unikalne numery identyfikacyjne, zastosowane kodowanie użyte zostało w dokumentacji badania włączając formularze opisu przypadku – CRF (ang. *Case Report Forms*). Kodowanie przypisywało chorego do CRF oraz do odpowiedniej, zaślepionej grupy. Chorzy musieli rozpocząć leczenie w ciągu 72 godz. (3 doby) po poddaniu randomizacji.

Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie;

Opis metody zaślepienia: tak, zaślepieni byli chorzy oraz lekarze, lekarze nie otrzymali wyników leczenia testosteronem, danych odnośnie stężenia androgenów, CTC lub PK. Wyniki mogły zostać wysłane dopiero po zamknięciu bazy danych.

W razie przypadkowego ujawnienia zaślepienia, chory powinien w dalszym ciągu otrzymywać przypisany wcześniej lek. Wszelkie informacje o ujawnieniu zaślepienia powinny znaleźć się w formularzu CRF.

PLC w formie tabletek identycznych do ABI pod względem kształtu, koloru i wielkości

Opis utraty chorych z badania: nie podano dokładnego opisu utraty chorych z badania, podano jedynie informację o tym ilu chorych nie przyjęło zaplanowanego leczenia (10 chorych (0,8%))

W grupie ABI+BSC 6 chorych (0,3%);

W grupie PLC+BSC 4 chorych (0,3%);

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak dla analizy czasu przeżycia całkowitego, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz profilu bezpieczeństwa;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Cougar Biotechnology;

Liczba ośrodków: 147 (13 państw);

Okres obserwacji (mediana): czas leczenia ABI^{bb} - 7,4 m-ca, czas leczenia BSC^{bb} 3,6 m-ca + okres obserwacji,

w sumie wstępna mediana okresu obserwacji wynosi 12,8 m-ca (IQR 10,9; 14,4)

ostateczna mediana okresu obserwacji wynosi 20,2 (IQR 18,4; 22,1);

(profil bezpieczeństwa oceniono w czasie leczenia oraz przez 30 dni)

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy skłonni i zdolni do wyrażenia pisemnej zgody;
- ⊗ podpisanie: zgody o ochronie danych (Europa), zgody na wykorzystanie i ujawnianie informacji o badaniu i zdrowiu chorego (Stany Zjednoczone);
- ⊗ mężczyźni ≥ 18 lat;
- ⊗ chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie gruczolakorakiem gruczołu krokowego;
- ⊗ brak neuroendokrynnego zróżnicowania lub cech małych komórek;
- ⊗ 1 lub 2 schematy chemioterapii cytotoksycznej: co najmniej 1 z nich oparty na docetakselu (docetaksel podany >1 w schemacie chemioterapii uznano za 1 dawkę);
- ⊗ udokumentowana progresja CRPC oceniona przez badacza na jeden z następujących sposobów: wzrost stężenia PSA wg kryteriów PSAWG (ang. *Prostate Specific Antigen Working Group*, zastosowanie kryteriów grupy roboczej swoistego antygenu gruczołu krokowego):
 - * chorzy na raka leczeni systemowo glikokortykosteroidami lub poddani leczeniu objawowemu muszą posiadać udokumentowany wzrost stężenia PSA (przed 1. cyklem 1. dnia);

COU-AA-301 [142]

- * chorzy z potwierdzonym wzrostem stężenia PSA leczeni glikokortykosteroidami innymi niż prednizon i prednizolon powinni zmienić terapię na zawierającą prednizon lub prednizolon w dawce 5 mg 2x na dobę (przed 1. cyklem 1. dnia). Brak konieczności powtórzonego potwierdzenia wzrostu stężenia PSA;
- * progresja CRPC oznaczona za pomocą radiografii w tkankach miękkich i kościach z lub bez progresji PSA;
- ⊗ kontynuowanie terapii kastracyjnej w celu utrzymania stężenia androgenów wraz z testosteronem w surowicy <50 ng/dl (<2,0 nM);
- ⊗ wynik skali sprawności ECOG ≤2;
- ⊗ stężenie hemoglobiny ≥9,0 g/dl (niezależnie od transfuzji);
- ⊗ liczba płytek krwi ≥100 000/μl;
- ⊗ stężenie albuminy w surowicy ≥3,0 g/dl;
- ⊗ stężenie kreatyniny <1,5 x ULN (ang. *upper limit of normal*, górna granica normy) lub obliczony klirens kreatyniny ≥60 ml/min;
- ⊗ stężenie potasu ≥3,5 mmol/l;
- ⊗ konieczność rozwiązania wszystkich klinicznie istotnych pooperacyjnych następstw przed 1. dniem 1. cyklu;
- ⊗ chorzy będący w stanie połknąć całą tabletkę.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ ciężkie lub niekontrolowane współistniejące choroby (niezłśliwe) w tym aktywne i niekontrolowane infekcje;
- ⊗ zaburzona czynność wątroby:
 - * stężenie bilirubiny w osoczu ≥1,5 x ULN (z wykluczeniem chorych z udokumentowaną chorobą Gilberta);
 - * AST lub ALT ≥2,5 x ULN (u chorych z przerzutami do wątroby dopuszczalne jest stężenie AST lub ALT ≤5 x ULN);
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥95 mmHg), chorzy, u których wcześniej stwierdzano nadciśnienie, ale przyjmujący leki przeciwnadciśnieniowe byli włączani do badania;
- ⊗ aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;
- ⊗ dysfunkcja nadnerczy lub przysadki w wywiadzie;
- ⊗ istotna klinicznie choroba serca (np. zawał serca lub zator tętnic) w okresie 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, dławica piersiowa o ciężkim nasileniu lub niestabilna, III lub IV stopień choroby serca wg klasyfikacji NYHA (ang. *New York Heart Association*) lub frakcja wyrzutowa serca <50%, mierzona na początku badania;
- ⊗ inne nowotwory złośliwa (z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry) z ≥30% prawdopodobieństwem nawrotu choroby w okresie 12 m-cy;
- ⊗ przerzuty do mózgu;
- ⊗ wcześniej wykryte schorzenia przewodu pokarmowego (np. zaburzenia lub rozległa operacja) mogące mieć wpływ na wchłanianie badanego leku;
- ⊗ wcześniejsze leczenie ABI, innymi inhibitorami CYP17 lub badanymi lekami oddziałującymi na receptory androgenne w leczeniu przerzutów raka gruczołu krokowego;
- ⊗ wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego ketokonazolem;
- ⊗ operacja lub lokalny zabieg chirurgiczny na gruczole krokowym w okresie 30 dni od podania 1. dawki leku;
- ⊗ radioterapia, chemioterapia lub immunoterapia w okresie ostatnich 30 dni, lub pojedyncza paliatywna radioterapia w okresie 14 dni od podania badanego leku (1. cykl 1. dzień);
- ⊗ wszelka ostra toksyczność spowodowana uprzednią chemioterapią i/lub radioterapią, która nie została rozwiązana (na podstawie CTCAE wersja 3,0, stopień ≤1^{bbb}), chemioterapia powodująca łysienie i neuropatia obwodowa (2. stopień) nie stanowiła kryterium wykluczenia;
- ⊗ uczestnictwo w innym badaniu, w którym analizowane są badane technologie lub uczestnictwo w podobnym badaniu w okresie 30 dni od 1. cyklu 1. dnia niniejszego badania;
- ⊗ stan lub sytuacja, która w opinii badacza może narazić chorego na znaczące ryzyko, zaburzyć wynik badania lub znacząco zakłócić udział chorego w badaniu;
- ⊗ brak chęci do spełnienia wymagań protokołu badania;
- ⊗ chorzy mający partnerki w wieku rozrodczym nie wyrażający zgody na metodę antykoncepcji zaakceptowaną przez badacza i sponsora w okresie badania i po 13 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki leku.

COU-AA-301 [142]					
Dane demograficzne					
Parametr		Grupa badana (ABI+BSC)		Grupa kontrolna (PLC+BSC)	
Liczba chorych		797		398	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		69 (42-95)		69 (39-90)	
≥75 lat, n (%)		220 (27,6)		111 (27,9)*	
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	341 (48,9)**		161 (46,0)***	
	≥8	356 (51,1)**		189 (54,0)***	
Miejsce przerzutów choroby, n (%)	Kości	709 (89,0)		357 (89,9)*	
	Guz (ang. <i>node</i>)	361 (45,3)		164 (41,3)*	
	Wątroba	90 (11,3)		30 (7,6)*	
Nasilenie bólu, na podstawie kwestionariusza BPI-SF	n	792		394	
	mediana (zakres)##	3,0 (0; 10)		3,0 (0; 10)	
Wynik skali ECOG, n (%)	0 lub 1	715 (89,7)		353 (88,7)	
	2	82 (10,3)		45 (11,3)	
Liczba cykli chemioterapii przed badaniem, n (%)	1	558 (70,0)		275 (69,1)	
	2	239 (30,0)		123 (30,9)	
PSA	Na początku badania	n	788		393
		Mediana (zakres) [ng/ml]	128,8 (0,4; 9253,0)		137,7 (0,6; 10114,0)
	Początkowa faza diagnozy	n	619		311
		Mediana (zakres) [ng/ml]	27,00 (0,1; 16065,9)		35,50 (1,1; 7378,0)
Wcześniejsze leczenie choroby nowotworowej, n (%)	Operacja		429 (53,8)		193 (48,5)
	Radioterapia		570 (71,5)		285 (71,6)
	Leczenie hormonalne		796 (99,9)		396 (99,5)
	Inne ^b		797 (100,0)		398 (100)
Zasięg choroby, n (%)	Trzewia, nie określone inaczej		1 (0,1)		0 (0,0)
	Płuca		103 (12,9)		45 (11,3)
	Tkanki gruczołu krokowego		60 (7,5)		23 (5,8)
	Inne trzewia		46 (5,8)		21 (5,3)

COU-AA-301 [142]			
	Inne tkanki	40 (5,0)	20 (5,0)
Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/dl]	Mediana (zakres)	11,8 (7,3-16,1) ^{###}	11,8 (7,2-16,5) ^a
Stężenie LDH na początku badania^{^^^}	Mediana (zakres)	223,0 (84-3373) ^{aa}	237,5(123-5125) ^{aaa}
INTERWENCJA			
Interwencja badana: ABI+BSC			
<p>Chorzy otrzymywali 1 g ABI p.o. w formie tabletek podawanych raz na dobę (4 tabletki po 250 mg) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie udokumentowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego i wyniku badania klinicznego);</p>			
Interwencja kontrolna: PLC+BSC			
<p>Chorzy otrzymywali PLC p.o. w formie tabletek (raz dziennie 4 tabletki) co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku. Każdy cykl leczenia trwał 28 dni. Leczenie przerywano w momencie zaobserwowania progresji choroby (ustalanej na podstawie: pomiaru stężenia PSA, obrazowania radiologicznego lub wyniku badania klinicznego).</p> <p>Leczenie wspomagające: wraz z ABI lub PLC chorzy przyjmowali prednizon 5 mg p.o. 2 razy na dobę. Ponadto, dopuszczalne było stosowanie: analogów LHRH w celu utrzymania kastracyjnego stężenia androgenów <50 ng/dl (konieczne u chorych, którzy nie przeszli orchiektomii), suplementacji multiwitaminowej, selenem lub soją; dodatkowe dawki glikokortykosteroidów, bisfosfonian mogły być przyjmowane tylko w przypadku, gdy chory stosował je wcześniej, dopuszczano także transfuzję oraz stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego (OS); <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w tym analiza wrażliwości i analiza w podgrupach; ⊗ ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACT-P; ⊗ progresja choroby; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, w tym analiza w podgrupach; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego (rPFS), w tym analiza w podgrupach; ⊗ czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych; ⊗ odpowiedź na leczenie; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich (obiektywna odpowiedź na leczenie); ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). <p>Nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nasilenie bólu, punkt końcowy oceniany w okresie obserwacji przedstawionym w badaniu; brak spójnego okresu obserwacji z badaniem <i>AFFIRM</i> umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego); ⊗ profil bezpieczeństwa (działania niepożądane), brak spójnych punktów końcowych z badaniem <i>AFFIRM</i> umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego. 			

*wynik dla N=397;

**wynik dla N=697

***wynik dla N=350;

^^^brak informacji odnośnie jednostki stężenia;

0 – w pełni aktywny, 1 – ograniczenia przy wzmożonym wysiłku, chory zdolny do wykonywania lekkich prac, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych, 2 – niezdolny do wykonywania pracy, zdolny do przebywania w warunkach ambulatoryjnych;
0-3 brak znaczącego klinicznie bólu, 4-10 znaczący klinicznie ból. Uwzględniano ból o największym nasileniu w przebiegu ostatnich 24 godz.;
wynik dla N=779;
^a wynik dla N=389;
^{aa} wynik dla N=783;
^{aaa} wynik dla N=386;
^b w tym chemioterapia;
^{bb} w publikacji *de Bono 2011* podano najprawdopodobniej zaokrąglone czasy leczenia (8 vs 4 m-ce);
^{bbb} w protokole podano ≤ 1 , jednak najprawdopodobniej powinno być >1

Badanie Sun 2016 [149]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie

Badanie pomostowe symulujące badanie COU-AA-301

Opis metody randomizacji: tak, w czasie podwójnie zaślepionej fazy badania chorych poddawano randomizacji blokowej w stosunku 2:1 (ABI+BSC vs PLC+BSC) za pomocą zcentralizowanego systemu IVRS (ang. *Interactive Voice Response System*, interaktywny system głosowy) lub IWRS. Krzyżowy przydział do grup nie był dozwolony.

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: nie;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 158 (73,8%) z 214 włączonych i zrandomizowanych chorych, w tym:

- ⊗ w grupie ABI+BSC utracono 98 (68,5%) ze 143 chorych: 79 (55,2%) z powodu progresji choroby, 7 (4,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (4,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,1%) z powodu zgonu, 2 (1,4%) z powodu decyzji lekarza oraz 1 (0,7%) chorego z innych powodów;
- ⊗ w grupie PLC+BSC utracono 60 (84,5%) z 71 chorych: 49 (69,0%) z powodu progresji choroby, 5 (7,0%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (7,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,4%) z powodu zgonu;

Skala Jadad: 4/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, dla których zaplanowano leczenie;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Janssen Research and Development (Chiny);

Liczba ośrodków: 22 (Chiny);

Okres obserwacji: do 60. miesiąca, zależnie od przeżycia chorych. Mediana okresu leczenia wynosiła 32,3 tygodnie w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 16,9 tygodni. Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiła 12,9 miesiąca;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ mężczyźni ≥ 18 r.ż.;
- ⊗ chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym CRPC;
- ⊗ niepowodzenie co najmniej 1 terapii opartej na docetakselu;
- ⊗ udokumentowana progresja CRPC oceniana na podstawie kryteriów PSAWG lub progresja oznaczona za pomocą radiografii w tkankach miękkich i kościach z lub bez progresji PSA;
- ⊗ wynik w skali sprawności ECOG ≤ 2 .

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ aktywne zakażenie lub choroba współistniejąca, w której zastosowanie prednizonu jest przeciwwskazane bądź choroba wymagająca podania wyższych dawek prednizonu (> 5 mg, dwa razy/dobę);
- ⊗ nowotwór neuroendokryny prostaty w tym rak drobnokomórkowy;
- ⊗ niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg);
- ⊗ aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;
- ⊗ upośledzenie czynności nadnerczy lub przysadki mózgowej;
- ⊗ istotna klinicznie choroba serca;
- ⊗ przerzuty do mózgu w wywiadzie;
- ⊗ wcześniejsze leczenie ABI, ketokonazolem lub innymi inhibitorami CYP17 bądź innymi lekami oddziałującymi na receptor androgenowy w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego (stosowanymi w czasie 4 tygodni – flutamid lub w czasie 6 tygodni – bikalutamid/nilotamid przed 1. dniem 1. cyklu).

Badanie Sun 2016 [149]			
Dane demograficzne – populacja ogółem			
Parametr		Grupa badana ABI+BSC	Grupa kontrolna PLC+BSC
Liczba chorych		143	71
Wiek	Średnia (SD) [lata]	68,2 (8,30)	67,7 (7,75)
	<65 r.ż., n (%)	45 (31,5)	26 (36,6)
	≥65 r.ż., n (%)	98 (68,5)	45 (63,4)
Rasa azjatycka, n (%)		143 (100,0)	71 (100,0)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]*		69,65 (10,34)	71,03 (10,40)
Czas od pierwszego rozpoznania do otrzymania pierwszej dawki leku, średnia (SD) [dni]**		1 387,1 (815, 20)	1 561,0 (1 076, 57)
Wynik w skali Gleasona w chwili rozpoznania, n (%)***	<7	5 (4,5)	2 (3,5)
	3+4=7	18 (16,1)	6 (10,5)
	4+3=7	17 (15,2)	8 (14,0)
	≥8	72 (64,3)	41 (71,9)
Progresja choroby	Tylko na podstawie PSA	128 (89,5)	70 (98,6)
	Progresja radiograficzna	15 (10,5)	1 (1,4)
Zasięg choroby, n (%)	Kości	136 (95,1)	67 (94,4)
	Węzeł chłonny	35 (24,5)	18 (25,4)
	Płuca	12 (8,4)	9 (12,7)
	Inne tkanki trzewne	9 (6,3)	2 (2,8)
	Prostata	5 (3,5)	5 (7,0)
	Wątroba	5 (3,5)	2 (2,8)
	Tkanki miękkie	4 (2,8)	2 (2,8)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0 lub 1	131 (91,6)	66 (93,0)
	2	12 (8,4)	5 (7,0)
Ból, n (%)	Obecny	104 (72,7)	47 (66,2)
	Brak	39 (27,3)	24 (33,8)
Stężenie PSA w chwili kwalifikacji, średnia (SD) [µg/l]		713,65 (1560,157)	469,58 (792, 868)
Stężenie PSA w chwili rozpoczęcia badania, średnia (SD) [µg/l]		799,95 (1899,302)	527,81 (800,371)
Nasilenie bólu, na podstawie kwestionariusza BPI-SF, średnia (SD)		3,09 (2,742)	2,49 (2,596)
Zużycie leków analgetycznych w chwili rozpoczęcia badania, średnia (SD) [pkt.]		0,52 (0,855)	0,48 (0,843)
Zabiegi chirurgiczne		38 (26,6)	20 (28,2)

Badanie Sun 2016 [149]			
Wcześniejsze leczenie choroby nowotworowej, n (%)	Radioterapia	62 (43,4)	30 (42,3)
	Terapia hormonalna, w tym orchiektomia	143 (100,0)	71 (100,0)
	Inne, w tym chemioterapia	143 (100,0)	71 (100,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: ABI+BSC</p> <p>Chorzy otrzymywali 1 g ABI p.o. w formie tabletek podawanych raz na dobę. Octan abirateronu stosowano w skojarzeniu z prednizonem podawanym w niskich dawkach (5 mg p.o. 2 razy na dobę).</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC+BSC</p> <p>Placebo stosowane w skojarzeniu z prednizonem podawanym w niskich dawkach (5 mg p.o. 2 razy na dobę).</p> <p>Interwencję badaną i kontrolną podawano na pusty żołądek (brak przyjmowania pokarmu na co najmniej 2 godziny przed i 1 godzinę po przyjęciu dawki leku). Każdy z cykli leczenia trwał 28 dni. Leczenie stosowano do wystąpienia progresji choroby na podstawie stężenia PSA, progresji radiograficznej z/bez progresji klinicznej lub progresji klinicznej z/bez progresji na podstawie PSA/radiograficznej bądź do czasu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA; ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (obiektywna odpowiedź na leczenie); ⊗ profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie (nie były spójne z punktami końcowymi w badaniu AFFIRM):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P; ⊗ progresja bólu, punkt końcowy oceniany w okresie obserwacji przedstawionym w badaniu; brak spójnego okresu obserwacji z badaniem AFFIRM umożliwiającego wykonanie porównania pośredniego); ⊗ odpowiedź na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA w podziale na odpowiedź potwierdzoną i niepotwierdzoną; ⊗ najlepsza odpowiedź na leczenie; ⊗ profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane niespójne ze zdarzeniami w badaniu AFFIRM). 			

*dane przedstawiono dla N=142 chorych w grupie badanej i N=71 chorych w grupie kontrolnej

**dane przedstawiono dla N=138 chorych w grupie badanej i N=67 chorych w grupie kontrolnej

***dane przedstawiono dla N=112 chorych w grupie badanej i N=57 chorych w grupie kontrolnej

Caffo 2015b [123]

METODYKA

Badanie retrospektywne, obserwacyjne, skrzyżowane, wieloośrodkowe

Chorzy przyjmowali naprzemiennie ABI, ENZ i KAB, które stanowiły II, III oraz IV linię leczenia po niepowodzeniu DOC (w ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie dane dotyczące chorych otrzymujących ENZ i ABI, ponieważ KAB nie jest potencjalnym komparatorem dla enzalutamidu);

Przydział chorych do grup (lub grupy): do badania kolejno włączano chorych na przerzutowego CRPC, którzy otrzymali ENZ, ABI lub KAB w ramach badań obserwacyjnych lub praktyki klinicznej, we włoskich szpitalach między styczniem 2012 roku a grudniem 2013;

Skala NOS:

Dobór próby: ****

Porównywalność: **

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania (z uwzględnieniem chorych przyjmujących wszystkie analizowane w badaniu interwencje: ENZ, ABI oraz KAB): po zakończeniu okresu obserwacji z badania utracono łącznie 211 (81,2%) z 260 chorych włączonych do badania (III linia leczenia), w tym 127 (60,2%) chorych z powodu progresji ocenionej klinicznie, 126 (59,7%) z powodu progresji ocenionej radiologicznie i 123 (58,3%) chorych z powodu progresji ocenianej biochemicznie;

Klasyfikacja AOTMiT: IIID;

Sponsor: brak sponsora;

Liczba ośrodków: 31 (Włochy)

Okres obserwacji: mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 6 (4; 11) miesięcy#;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$

Oceniano także czy zastosowanie IV linii leczenia wpływa na wyniki OS poprzez porównanie czasu przeżycia całkowitego chorych, którzy otrzymali IV linię z OS dla chorych, którzy nie otrzymali tego leczenia; zastosowano w tym celu analizę pozwalającą na uniknięcie błędu systematycznego (ang. *bias*) spowodowanego szybkim zgonem chorych po III linii leczenia;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chorzy na przerzutowego CRPC;
- ⊗ zastosowanie uprzednio chemioterapii zawierającej DOC oraz co najmniej 2 terapii nowymi lekami tj. ABI (1 000 mg/dobę, p.o. + prednizon 10 mg/dobę), ENZ (160 mg/dobę, p.o.), lub KAB (25 mg/m², i.v. + prednizon 10 mg/dobę).

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ b/d.

Dane demograficzne##

Parametr	Grupa badana (ENZ)	Grupa kontrolna (ABI)
Liczba chorych	70	80
Wiek, mediana (IQR) [lata]	71 (66; 79)	70 (66; 74)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	17 (24,3)###
	>8	49 (70,0)###
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0-1	62 (77,5)
	2	18 (22,5)###
Stężenie hemoglobiny, mediana (IQR) [g/dl]	11,2 (10,2; 12,0)	11,5 (10,3; 12,5)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, mediana (IQR) [j.m./l]	163,5 (96; 440)	150,5 (90; 265)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, mediana (IQR) [j.m./l]	320,5 (203; 412)	348 (221; 473)

Caffo 2015b [123]			
Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]		161,9 (31; 513)	125 (37; 300)
Liczba terapii hormonalnych przed DOC (IQR)		2 (1; 3)	2 (1; 3)
Liczba linii DOC (IQR)		1 (1; 1)	1 (1; 1)
Czas od rozpoznania do pierwszego schematu DOC, mediana (IQR) [m-ce]		49 (28; 80,5)	55 (23; 86)
Czas od pierwszej terapii hormonalnej do pierwszego schematu DOC, mediana (IQR) [m-ce]		43 (20; 68,5)	32 (15; 54)
Czas od pierwszego schematu DOC do chemioterapii w ramach II linii leczenia, mediana (IQR) [m-ce]		10,5 (8; 25)	11 (8; 20)
Miejsce przerzutów choroby, n (%)	Kości	62 (88,6)	74 (92,5)###
	Węzły chłonne	37 (52,9)	50 (62,5)###
	Narządy wewnętrzne	16 (22,9)	14 (17,5)###
Obecność bólu, n (%)		31 (44,3)	38 (47,5)###
Odpowiedź biochemiczna na II linię leczenia, n (%)		27 (38,6)	34 (42,5)###
Odpowiedź obiektywna na II linię leczenia, n (%)		12 (17,1)	13 (16,3)
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby po zastosowaniu II linii leczenia, mediana (IQR) [m-ce]		8 (5; 12)	6 (3; 10)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: enzalutamid podawany doustnie w dawce 160 mg/ dobę.</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ octan abirateronu podawany doustnie w dawce 1 000 mg/ dobę stosowany wraz z prednizonem 10 mg/dobę ⊗ kabazytaksel podawany dożylnie w dawce 25 mg co 3 tygodnie stosowany wraz z prednizonem 10 mg/dobę. <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby (zgodnie z definicją Grupy Roboczej PCWG2), zgonu lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki przedstawione jedynie dla chorych otrzymujących ENZ lub ABI po niepowodzeniu DOC: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS; ⊗ odpowiedź na leczenie. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki przedstawione dla chorych otrzymujących KAB: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ OS; ⊗ PFS; ⊗ odpowiedź na leczenie. 			

brak danych o okresie obserwacji dla wyników w II linii leczenia

przedstawiono dane dla wszystkich chorych otrzymujących ABI i ENZ przed rozpoczęciem III linii leczenia, grupa przyjmująca KAB nie została scharakteryzowana, ponieważ lek ten nie stanowi potencjalnego komparatora dla ENZ

odsetek obliczony dla liczby chorych wskazanych w publikacji, różni się on od odsetka wskazanego w publikacji

Joshua 2015 [155]

METODYKA

Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte

Opis przydziału chorych do grupy: w Stanach Zjednoczonych do Programu Rozszerzonego Dostępu włączano chorych od maja 2012 do września 2012 roku*, w Kanadzie chorych włączano od listopada 2012 do czerwca 2013 roku*;

Opis utraty chorych z badania: do czasu wdrożenia komercyjnej dostępności enzalutamidu z badania utracono łącznie 270 (53,3%) z 507 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę enzalutamidu i zostali włączeni do analizy bezpieczeństwa, w tym 171 (33,7%) chorych z powodu progresji choroby, 41 (8,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 30 (5,9%) z powodu wycofania przez chorych zgody na udział w badaniu, 17 (3,4%) z powodu wystąpienia zgonu, 7 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,6%) z powodu innych przyczyn oraz 1 (0,2%) chorego z powodu naruszenia protokołu badania.

Po wdrożeniu komercyjnego dostępu do enzalutamidu 227 (95,8%) z 237 chorych, którzy ukończyli badanie rozpoczęło terapię komercyjną;

Skala NICE: 6/8 (brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno, brak wyników w podziale na podgrupy chorych);

Wyniki dla populacji ITT: nie; wyniki przedstawiono dla chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku badanego;

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: Astellas Pharma, Inc. and Medivation, Inc.;

Liczba ośrodków: 54 (Stany Zjednoczone, Kanada);

Okres obserwacji: mediana (zakres) czasu trwania leczenia enzalutamidem wynosiła ogółem 2,6 miesiąca (0,03; 9,07);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ mężczyźni chorzy na opornego na kastrację, potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie gruczolakoraka gruczołu krokowego z przerzutami;
- ⊗ chorzy, dla których brak, w opinii badacza, porównywalnej lub zadawalającej terapii alternatywnej;
- ⊗ trwająca w chwili kwalifikacji do badania deprywacja androgenowa z zastosowaniem analogu gonadoliberyny (agonisty lub antagonisty) lub orchiektomii chirurgicznej lub farmakologicznej;
- ⊗ przyjęty wcześniej co najmniej 1 cykl chemioterapii, w tym co najmniej 1 schemat oparty na docetakselu;
- ⊗ progresja mCRPC w ocenie badacza (wzrost stężenia PSA lub progresja potwierdzona radiologicznie/klinicznie);
- ⊗ stan sprawności wynoszący 0-2 wg ECOG.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ terapia hormonalna, biologiczna lub chemioterapia (za wyjątkiem terapii skierowanej na leczenie przerzutów do kości (bifosfoniany, denosumab); leczenia analogiem GnRH lub glikokortykosteroidami) w czasie 3 tygodni od włączenia do badania;
- ⊗ radioterapia w okresie 3 tygodni od włączenia do badania (2 tygodnie w przypadku jednej frakcji radioterapii);
- ⊗ terapia radionuklidowa w okresie 8 tygodni od włączenia do badania;
- ⊗ drgawki w wywiadzie lub stan chorego, który może predysponować do wystąpienia drgawek;
- ⊗ utrata przytomności w wywiadzie;
- ⊗ przemijający napad niedokrwienności w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (ENZ)
Liczba chorych	508**
Wiek, mediana (zakres) [lata]	71 (43; 97)

Joshua 2015 [155]		
Rasa biała, n (%)		448 (88,2)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	141 (27,8)
	1	285 (56,1)
	2	81 (15,9)
Wynik w skali Gleasona ≥ 8 w chwili rozpoznania, n (%)		269 (53,0)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, średnia [j.m./l]		367,7
Stężenie fosfatazy alkalicznej, średnia [j./l]		231,1
Zaburzenia serca w wywiadzie, n (%)		133 (26,2)
Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie (w tym znaczne nadciśnienie), n (%)		290 (57,1)
Wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe	Mediana liczby terapii/chorego	5
	2 schematy, n (%)	146 (28,7)
	≥ 3 schematy, n (%)	79 (15,6)
	Docetaksel, n (%) [^]	507 (100,0)
	Kabazytaksel, n (%) [^]	145 (28,6)
	Antracyklina, n (%) [^]	33 (6,5)
	Bikalutamid, n (%) [^]	433 (85,4)
	Nilutamid, n (%) [^]	86 (17,0)
	Flutamid, n (%) [^]	81 (16,0)
	Ketokonazol, n (%) [^]	124 (24,5)
	Octan abirateronu, n (%) [^]	386 (76,1)
	Octan abirateronu + Kabazytaksel [^]	126 (24,9)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: enzalutamid podawany doustnie w dawce 160 mg/dobę. Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, zdarzeń niepożądanych niepoddających się kontroli, w tym napadów drgawek oraz wprowadzenia komercyjnej dostępności enzalutamidu.</p> <p>Mediana (zakres) czasu trwania leczenia enzalutamidem wynosiła ogółem 2,6 miesiąca (0,03; 9,07).</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia do chwili wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosiła 4,6 miesiąca (95%CI: 3,8; 5,4), przy czym u chorych stosujących uprzednio octan abirateronu mediana ta wynosiła 4,4 miesiąca (95%CI: 3,5; 5,3).</p> <p>Redukcję dawki w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych odnotowano u 17 (3,4%) chorych, zaś przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych zastosowano u 60 (11,8%) chorych.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ profil bezpieczeństwa. <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ brak. 		

*włączanie chorych do badania wstrzymano z uwagi na komercyjną dostępność enzalutamidu; badanie prowadzono do czasu wdrożenia komercyjnego enzalutamidu tj. od maja 2012 roku do września 2012 roku w Stanach Zjednoczonych oraz w Kanadzie od listopada 2012 do czerwca 2013 roku

**1 chorych włączony do badania nie otrzymał enzalutamidu i został wykluczony z analizy bezpieczeństwa

^dane dla N=507 chorych

10.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 108.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Al-Asaad</i> 2014 [162]	Niewłaściwa interwencja	Do przeglądu nie włączano badań dla ENZ po niepowodzeniu DOC.
<i>Albiges</i> 2015 [163]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Armstrong</i> 2012 [164]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Assi</i> 2015 [165]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Attard</i> 2014 [166]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Bahl</i> 2013 [168]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Bahl</i> 2014 [167]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Basset</i> 2013 [169]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Bastide</i> 2013 [170]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Bastos</i> 2014 [171]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Bazarbashi</i> 2014 [172]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Beuzebec</i> 2014 [173]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Bhattacharya</i> 2015 [174]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Burki</i> 2014 [175]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Cassinello</i> 2014 [176]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Cereda</i> 2014 [177]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Chaturvedi</i> 2014 [178]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Chi</i> 2009 [179]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Chung</i> 2013 [180]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Clark</i> 2014 [181]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Courtney 2012</i> [182]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Culig 2014</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Drake 2013</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Dreicer 2014</i> [185]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>El-Bahesh 2015</i> [186]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Elfiky 2012</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	Studium przypadku i przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Elsada 2015</i> [188]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Ericson 2011</i> [189]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Fujimoto 2015</i> [190]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Gartrell 2014</i> [192]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Gartrell 2014b</i> [191]	Niewłaściwa interwencja	Analiza opcji terapeutycznych stosowanych w zapobieganiu przerzutów do kości.
<i>George 2011</i> [193]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Gerritsen 2012</i> [194]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Gibbons 2015</i> [195]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Golshayan 2013</i> [196]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Gomella 2014</i> [197]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Graff 2015a</i> [198]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Graff 2015b</i> [199]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Gupta 2014</i> [200]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Hathaway 2015</i> [201]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Heidegger 2013</i> [202]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Heidenreich 2014</i> [203]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Hoffman-Censits 2013a</i> [204]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Hoffman-censits 2013b</i> [205]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Irelli 2014</i> [206]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Junker 2014</i> [207]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Kao 2011</i> [208]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Labrie 2015</i> [209]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Lassi 2010</i> [210]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Leibowitz 2013</i> [211]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Lochrin 2015</i> [212]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Mateo 2014</i> [213]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>McCain 2014</i> [214]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Merseburger 2015b</i> [215]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Milecki 2014</i> [216]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Moyad 2014</i> [217]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Mukherji 2012</i> [219]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook
<i>Mukherji 2014</i> [218]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Nadal 2014</i> [221]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Nadal 2014b</i> [220]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy do badania <i>AFFIRM</i> .
<i>Neuzillet 2013</i> [222]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Omlin 2012</i> [223]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Omlin 2014</i> [224]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Pal 2013</i> [225]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Pal 2014</i> [226]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Pant 2014</i> [227]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Parente 2014</i> [228]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Patel 2014</i> [229]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Payne 2012</i> [230]	Niewłaściwa metodyka	Badanie ankietowe oraz przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Payton 2014</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Phillips 2014</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Quintela 2015</i> [233]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Ricci 2014</i> [234]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Rodriguez-Vida 2015</i> [235]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Roviello 2015</i> [236]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Saad 2014b</i> [238]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Saad 2015</i> [237]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Saggar 2013</i> [239]	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, niespełniający kryterium populacji – chorzy łysiejący po terapii przeciwnowotworowej.
<i>Sartor 2014</i> [240]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Saylor 2014</i> [241]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Shore 2014</i> [242]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Singh 2013</i> [243]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Thompson 2014</i> [244]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Tucci 2015</i> [245]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Vaishampayan 2014</i> [246]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Vaishampayan 2015</i> [247]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>van Dodewaard-de Jong 2015</i> [248]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>von Amsberg 2015</i> [249]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>von Amsberg 2014</i> [250]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>von Klot 2014b</i> [251]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Zhang 2015</i> [252]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.
<i>Zustovich 2014</i> [253]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny, niespełniający kryteriów Cook.

Tabela 109.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Agarwal 2014</i> [254]	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania.
<i>Akaza 2016</i> [255]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
<i>Antonarkis 2014c</i> [256]	Niewłaściwa populacja	W grupie chorych otrzymujących ABI, wcześniej DOC podano jedynie u około 16% chorych.
<i>Antoun 2015</i> [257]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono łącznie wyniki dla chorych uczestniczących w badaniach <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i> .
<i>Badrising 2014</i> [259]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
<i>Badrising 2015</i> [260]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Badrising 2016</i> [258]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
<i>Bianchini 2013</i> [262]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
<i>Bianchini 2014</i> [261]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
Brak danych o autorze [286]	Niewłaściwa metodyka	Dokument opisujący dane do badania <i>AFFIRM</i> , brak danych, które nie zostałyby przedstawione w publikacji do badania <i>AFFIRM</i> .
<i>Brasso 2015</i> [263]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
<i>Caffo 2014a</i> [264]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Caffo 2015a</i> [265]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu łącznie przedstawiono dane dla chorych stosujących ENZ i ABI.
<i>Cheng 2015</i> [266]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Conteduca 2014</i> [267]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>de Giorgi 2015</i> [268]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Efstathiou 2015</i> [269]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Ellis 2015</i> [270]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uczestniczyli chorzy zarówno stosujący jak i niestosujący uprzednio docetaksel. Odsetek chorych po niepowodzeniu DOC jest niewielki a wyniki przedstawione łącznie dla całej populacji włączonej do badania.
<i>Flaig 2015</i> [271]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie przekrojowe nieprzedstawiające skuteczności i / lub bezpieczeństwa analizowanej terapii.
<i>Fuerea 2016</i> [272]	Niewłaściwa populacja	W badaniu uwzględniono kohortę chorych uczestniczących w różnych badaniach klinicznych (m.in. w <i>AFFIRM</i> , <i>PREVAIL</i> , <i>COU-AA-301</i> , <i>COU-AA-302</i>). W badaniu przedstawiono wyniki łącznie niezależnie od tego czy chorzy przyjmowali wcześniej DOC.
<i>Guerin 2015</i> [273]	Niewłaściwa populacja	W badaniu nie uczestniczyli chorzy stosujący uprzednio chemioterapię.
<i>Hung 2016</i> [274]	Niewłaściwa populacja	Analiza czynników wpływających na OS i PFS u chorych na raka gruczołu krokowego. W badaniu przedstawiono wyniki łącznie niezależnie od tego czy chorzy przyjmowali wcześniej DOC.
<i>Loriot 2013b</i> [275]	Niewłaściwa interwencja	Badani byli chorzy, u których nie powiodła się terapia ENZ; w trakcie badania chorzy otrzymywali ABI i prednizon.
<i>Loriot 2015</i> [276]	Niewłaściwa interwencja	Wyniki przedstawiono łącznie dla kilku interwencji (m.in. ENZ i ABI).
<i>Nadal 2014a</i> [277]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne. Nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa.
<i>Nadal 2015</i> [278]	Niewłaściwa populacja	W badaniu tylko część chorych stosowała uprzednio DOC. Brak wyników podanych dla tej podgrupy chorych.
<i>Omlin 2013</i> [279]	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne porównujące chorych nieprzyjmujących wcześniej chemioterapii względem chorych po chemioterapii, którzy otrzymywali różne terapie (ENZ był tylko jednym z wielu analizowanych leków, brak wyników przedstawionych wyłącznie dla ENZ).
<i>Patel 2015</i> [280]	Niewłaściwa interwencja	W badaniu przedstawiono wyniki dla porównania przed i po zastosowaniu chemioterapii.
<i>Scher 2010</i> [281]	Niewłaściwa populacja	Badanie dawki enzalutamidu (w badaniu nie analizowano dawki 160 mg); ponad połowa badanych nie przyjmowała wcześniej chemioterapii.
<i>Schmid 2014</i> [282]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.
<i>Schrader 2014</i> [283]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne bez analizy profilu bezpieczeństwa.
<i>Thompson 2014b</i> [285]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja do autora badania.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Thomsen 2013</i> [284]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie jednoramienne bez analizy profilu bezpieczeństwa.
<i>Vis 2014</i> [287]	Niewłaściwa metodyka	W publikacji przedstawiono dane korygujące do badania <i>Fizazi 2014</i> , które zostały już uwzględnione w publikacji włączonej do analizy.
<i>von Klot 2014</i> [288]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, w którym uczestniczyło mniej niż 500 chorych.

Tabela 110.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Azad 2015 [289]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
<i>Bellmunt 2015 [290]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dla badań <i>COU-AA-301</i> i <i>COU-AA-302</i> .
<i>Kluetz 2013 [291]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego.
<i>Ryan 2014 [292]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego.
<i>Scher 2015 [293]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego.
<i>Sternberg 2013b [294]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego.
<i>Sternberg 2014b [295]</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne.
<i>Taneja 2013 [296]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego.
<i>Xylinas 2013 [297]</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Dane do badania <i>COU-AA-301</i> ; brak punktów końcowych, na podstawie których byłoby możliwe wykonanie porównania pośredniego.

10.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 111.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
1. Sprecyzowane pytanie badawcze:	
2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
3. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych:	
4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 112.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 113.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 114.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	* (max. ***)
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 115.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

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

Tabela 116.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy chorych
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996.

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT.

³ Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT.

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim.

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

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

Tabela 117.

Sprawdzanie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak Rozdział 3.9.1
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdziały 6.4, 6.5, 6.8
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdziały 0 i 6.7
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdziały 6.11, 6.12, 6.15

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdziały 6.4.3, 6.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdziały 6.3.1, 6.4.1, 6.5.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdziały 0, 6.4.3, 6.5.3 i 10.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdziały 6.8 i 10.5
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 10.5
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdziały 6.8 i 10.5
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdziały 6.8 i 10.5
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdziały 6.8 i 10.5
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 10.5
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 10.5
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 10.5
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdziały 6.9, 6.11, 6.12, 6.14 i 6.15
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food</i>	Tak, Rozdział 6.16

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
	<i>and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	

11. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego	25
Tabela 2. Skala oceny RGK w klasyfikacji TNM (według UICC, 7. edycja z 2010 r.)	27
Tabela 3. Klasyfikacja grup prognostycznych oparta na stopniu zaawansowania TNM raka gruczołu krokowego, stężeniu PSA w surowicy oraz wskaźniku Gleasona ^a ...	28
Tabela 4. Podsumowanie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby	39
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji finansowych dotyczących terapii stosowanych u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC	49
Tabela 6. Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT dotyczących terapii stosowanych u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii DOC	58
Tabela 7. Program lekowy leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C.61)	66
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I	79
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II	84
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III	90
Tabela 11. Charakterystyka wybranych przeglądów systematycznych włączonych do analizy	97
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy	106
Tabela 13. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	113

Tabela 14. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>AFFIRM</i>, <i>COU-AA-30</i>, <i>Sun 2016</i>, <i>Caffo 2015b</i> oraz <i>Joshua 2015</i>.....	116
Tabela 15. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i> ...	134
Tabela 16. Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań <i>AFFIRM</i> oraz <i>COU-AA-301</i>.....	139
Tabela 17. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>AFFIRM</i> i <i>Sun 2016</i>.....	146
Tabela 18. Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań <i>AFFIRM</i> oraz <i>Sun 2016</i>.....	150
Tabela 19. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>.....	154
Tabela 20. Ocena homogeniczności wyników dla grup kontrolnych dla poszczególnych punktów końcowych, wspólnych dla badań <i>AFFIRM</i> oraz metaanalizy badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>.....	158
Tabela 21. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	165
Tabela 22. Czas przeżycia całkowitego (OS) z uwzględnieniem analizy wrażliwości na podstawie badania <i>AFFIRM</i> (dane estymowane).....	171
Tabela 23. Czas przeżycia całkowitego (OS) – analizy w podgrupach na podstawie badania <i>AFFIRM</i> (dane estymowane).....	173
Tabela 24. Częstość występowania zgonów z powodu progresji choroby, powodów innych lub nieznanych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca.....	177
Tabela 25. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 miesiąca.....	179

Tabela 26 Czas do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca	182
Tabela 27 Zmiana jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 25 tygodni.....	183
Tabela 28 Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) na podstawie badania <i>AFFIRM</i> (dane estymowane)	188
Tabela 29 Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie spadku stężenia PSA, oceny tkanek miękkich oraz oceny jakości życia na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 14,4 m-ca	194
Tabela 30 Wskaźnik odpowiedzi na leczenie na podstawie spadku stężenia PSA na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ+BSC) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa PLC+BSC).....	198
Tabela 31. Ocena bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P lub BPI-SF na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 13 tygodni.....	199
Tabela 32 Zmiana w ocenie bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P lub BPI-SF na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie 13 tygodni.....	200
Tabela 33 Czas przeżycia wolnego od progresji bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P na podstawie badania <i>AFFIRM</i> (dane estymowane)	201
Tabela 34 Czas przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> (dane estymowane)	203
Tabela 35. Częstość występowania zdarzeń kostnych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie co najmniej 12 m-cy (grupa ENZ+BSC) lub w czasie 14,4 m-ca (mediana, grupa PLC+BSC)	204
Tabela 36. Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) z uwzględnieniem analizy wrażliwości na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	210

Tabela 37. Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	212
Tabela 38 Porównanie pośrednie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>....	216
Tabela 39 Porównanie pośrednie czasu do wystąpienia pierwszych objawów pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	220
Tabela 40 Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	222
Tabela 41 Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku stężenia PSA i oceny tkanek miękkich na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	226
Tabela 42 Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku stężenia PSA na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	227
Tabela 43 Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń kostnych na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	229
Tabela 44 Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń kostnych na postawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	230
Tabela 45. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Caffo 2015b</i> (dane estymowane).....	232
Tabela 46. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Caffo 2015b</i> (dane estymowane).....	233
Tabela 47. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny spadku stężenia PSA na podstawie badania <i>Caffo 2015b</i> w czasie 6 m-cy**.....	234
Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich na podstawie badania <i>Caffo 2015b</i> w czasie 6 m-cy**.....	235

-
- Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń co najmniej możliwie związanych z leczeniem na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC.....243**
- Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC245**
- Tabela 51. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC246
- Tabela 52. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....248
- Tabela 53 Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC249
- Tabela 54. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC250
-

-
- Tabela 55. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....251
- Tabela 56. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC253**
- Tabela 57. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC256
- Tabela 58. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....257
- Tabela 59. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC258
- Tabela 60. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC259
-

-
- Tabela 61. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC260
- Tabela 62. Częstość występowania zaburzeń skóry tkanki podskórnej na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC261
- Tabela 63. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC262
- Tabela 64. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC264
- Tabela 65. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC265
- Tabela 66. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC267
- Tabela 67. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC268
-

Tabela 68 Ocena parametrów życiowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....	270
Tabela 69. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	275
Tabela 70. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	278
Tabela 71. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	284
Tabela 72. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związane z leczeniem w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia.....	291
Tabela 73. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związanych z leczeniem w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia...292	292
Tabela 74. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia.....292	292
Tabela 75. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 2,6 m-ca okresu leczenia.....293	293
Tabela 76. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych enzalutamidem	301
Tabela 77. Częstość występowania zdarzeń co najmniej możliwe związanych z leczeniem na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC.....	326
Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz	

dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC328

Tabela 79. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC329

Tabela 80. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....331

Tabela 81 Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC332

Tabela 82. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC333

Tabela 83. Częstość występowania zaburzeń psychicznych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....335

Tabela 84. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz

dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC337

Tabela 85. Częstość występowania zaburzeń serca na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC339

Tabela 86. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....340

Tabela 87. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC342

Tabela 88. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC343

Tabela 89. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC344

Tabela 90. Częstość występowania zaburzeń skóry tkanki podskórnej na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC345

Tabela 91. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej na podstawie badania *AFFIRM* w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w

<p>grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC</p>	346
<p>Tabela 92. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC</p>	348
<p>Tabela 93. Częstość występowania zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC</p>	349
<p>Tabela 94. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 9,3 m-ca (8,3 m-ca + 30 dni) w grupie ENZ+BSC i do 4,0 m-cy (3,0 m-ce + 30 dni) w grupie PLC+BSC oraz dodatkowo do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC</p>	351
<p>Tabela 95. Częstość występowania urazów, zatruc i powikłań po zabiegach na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC</p>	352
<p>Tabela 96 Ocena parametrów życiowych na podstawie badania <i>AFFIRM</i> w czasie do 10,3 m-ca (8,3 m-ca + 60 dni) w grupie ENZ+BSC i do 5,0 m-cy (3,0 m-ce + 60 dni) w grupie PLC+BSC.....</p>	355
<p>Tabela 97. Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego (OS) – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania <i>Sun 2016</i></p>	360
<p>Tabela 98. Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania <i>Sun 2016</i></p>	361

Tabela 99 Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie spadku stężenia PSA – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania <i>Sun 2016</i>	363
Tabela 100 Porównanie pośrednie odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie tkanek miękkich – analizy wrażliwości z uwzględnieniem badania <i>Sun 2016</i>	365
Tabela 101. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – analizy wrażliwości na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>Sun 2016</i>	368
Tabela 102. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – analizy wrażliwości na podstawie badania <i>AFFIRM</i> i metaanalizy badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>	369
Tabela 103. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych – analizy wrażliwości na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>Sun 2016</i>	375
Tabela 104. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych – analizy wrażliwości na podstawie badania <i>AFFIRM</i> i metaanalizy badań <i>COU-AA-301</i> i <i>Sun 2016</i>	377
Tabela 105. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	385
Tabela 106. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap.....	385
Tabela 107. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	387
Tabela 108. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	407
Tabela 109. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	411
Tabela 110. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap.....	414
Tabela 111. Kryteria Cook.....	415

Tabela 112. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	415
Tabela 113. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	416
Tabela 114. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych	416
Tabela 115. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	418
Tabela 116. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	419
Tabela 117. Sprawdzanie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> 420	

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	82
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	88
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	93
Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań <i>AFFIRM</i> i <i>COU-AA-301</i>	209
Rysunek 5. Metaanaliza danych dla czasu przeżycia całkowitego.....	361
Rysunek 6. Metaanaliza danych dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA	362
Rysunek 7. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) – parametr OR.....	364
Rysunek 8. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie na podstawie PSA (spadek PSA \geq 50% względem wartości początkowych) – parametr RD	364
Rysunek 9. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie tkanek miękkich – parametr OR.....	366
Rysunek 10. Metaanaliza danych dla odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie tkanek miękkich – parametr RD	366
Rysunek 11. Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem – parametr OR	371
Rysunek 12. Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem – parametr RD	371
Rysunek 13. Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem o minimum 3. stopniu nasilenia – parametr OR.....	372
Rysunek 14. Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem o minimum 3. stopniu nasilenia – parametr RD	372
Rysunek 15. Metaanaliza danych dla ciężkich zdarzeń niepożądanych – parametr OR	373

Rysunek 16. Metaanaliza danych dla ciężkich zdarzeń niepożądanych – parametr RD	373
Rysunek 17. Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – parametr OR.....	374
Rysunek 18. Metaanaliza danych dla zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – parametr RD	374
Rysunek 19. Metaanaliza danych dla zakażenia dróg moczowych – parametr OR.....	380
Rysunek 20. Metaanaliza danych dla zakażenia dróg moczowych – parametr RD.....	380
Rysunek 21. Metaanaliza danych dla niedokrwistości – parametr OR	380
Rysunek 22. Metaanaliza danych dla niedokrwistości – parametr RD	381
Rysunek 23. Metaanaliza danych dla nadciśnienia – parametr OR	381
Rysunek 24. Metaanaliza danych dla nadciśnienia – parametr RD.....	381
Rysunek 25. Metaanaliza danych dla artralгии – parametr OR	382
Rysunek 26. Metaanaliza danych dla artralгии – parametr RD.....	382
Rysunek 27. Metaanaliza danych dla bólu kończyn – parametr OR	382
Rysunek 28. Metaanaliza danych dla bólu kończyn – parametr RD.....	382
Rysunek 29. Metaanaliza danych dla bólu kostnego – parametr OR.....	383
Rysunek 30. Metaanaliza danych dla bólu kostnego – parametr RD	383
Rysunek 31. Metaanaliza danych dla bólu pleców – parametr OR	383
Rysunek 32. Metaanaliza danych dla bólu pleców – parametr RD.....	384
Rysunek 33. Metaanaliza danych dla obrzęku obwodowego – parametr OR.....	384
Rysunek 34. Metaanaliza danych dla obrzęku obwodowego – parametr RD.....	384

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego W. Krzakowski M (red.), Jędrzejczak W (red.), Kowalczyk JR (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom I*. Via Medica 2013:Gdańsk
3. 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
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Androcur® (cyproteron octanu), http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Androcur_tab.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Flutam® (flutamid), http://leki.urpl.gov.pl/files/Apo_Flutam_250_tabl.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Docetaxel Kabi® (docelaksel), http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002325/WC500128838.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jevtana® (kabazytaksel), http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011031798490/anx_98490_pl.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketokonazole-Hasco® (ketokonazol), http://leki.urpl.gov.pl/files/KETOCONAZOLE_HASCO_200.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (mitoksantron), <http://onkologia-online.pl/medicine/show/832,Mitoxantron-Ebewe> (data dostępu 1.03.2016 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Provenge® (Sipuleucel-T), http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_pl.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)

-
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi® (enzalutamid);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf (data dostępu 22.06.2016 r.)
 12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo® (Rad-223),
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
 13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga® (octan abirateronu);
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf (data dostępu 22.06.2016 r.)
 14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
 15. 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
 16. Dane epidemiologiczne Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/> (data dostępu 23.06.2016 r.)
 17. 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 (data dostępu 3.03.2016 r.)
 18. EMA, enzalutamide Xtandi® EMA/272506/2013;
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu 3.03.2016 r.)
 19. 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 3.03.2016 r.)
 20. G-BA; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf (data dostępu 3.03.2016 r.)
 21. Główny Urząd Statystyczny; <http://www.stat.gov.pl/gus> (data dostępu 23.06.2016 r.)
 22. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
-

-
23. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. i in., *Guidelines on Prostate Cancer*, European Association of Urology 2013
 24. Higgins J.P.T., Green S., *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0 [updated March 2011], The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 3.03.2016 r.)
 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. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694, 2005
 28. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis*, *UROLOGY* 64: 976–981, 2004
 29. Kozłowski R, *Cytostatyki oraz inne metody stosowane w terapii hormonoopornego raka stercza*, <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?1661> (data dostępu 3.03.2016 r.)
 30. Meder J., *Aktualne Zasady Postępowania Diagnostyczno-terapeutycznego W Onkologii*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego 2011
 31. National Center for Pharmacoeconomics. *Economic evaluation of Abiraterone Acetate (Zytiga®) for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have received prior docetaxel-based chemotherapy*. May 2012
 32. National Center for pharmacoeconomics. *Economic Evaluation of cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with docetaxel-containing treatment regimen*. March 2012
 33. 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 3.03.2016 r.)
-

-
34. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.*
 35. Ocana A., Tannock I. F., *When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, JNCI, Vol. 103, Issue 1 January 5, 2011
 36. Quality assessment for Case series, *Formularz NICE*, http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf (data dostępu 2.03.2016 r.)
 37. Pickard A. S., Saurabh R., Ganguli A. i in., *Comparison of FACT- and EQ-5D–Based Utility Scores in Cancer*, VALUE IN HEALTH 15 (2012) 305 – 311
 38. Polskie Towarzystwo Urologiczne 2004, *Zasady Postępowania U Chorych Na Raka Gruczołu Krokowego*, <http://www.forum-onkologiczne.com.pl/pliki/CaP.pdf> (data dostępu 3.03.2016 r.)
 39. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 3.03.2016 r.)
 40. 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 3.03.2016 r.)
 41. RECIST, Perceptive Informatics, *Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools*, <http://www.recist.com/recist-comparative/01.html> (data dostępu 3.03.2016 r.)
 42. *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*
 43. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu,*
-

<http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (data dostępu 3.03.2016 r.)

44. 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
45. Skala Gleasona – stopniowanie histologiczne raka prostaty, strona internetowa eUrologia.pl, <http://eurologia.pl/g/150,skala-gleasona> (data dostępu 3.03.2016 r.)
46. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
47. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 2.03.2016 r.)
48. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in., *Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
49. Wysocka J., Komorowski A. L., Jaszczyński J., *Rak gruczołu krokowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.)*, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/01

Rekomendacje:

50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel*, 2012, 1-13
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2013, 1-8

-
52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 51/2013 z dnia 13 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zytiga® (octan abirateronu), tabletki 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363, w ramach programu lekowego „leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”*, 2013, 1-10
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel*, 2012, 1-12
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 246/2014 z dnia 24 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xtandi®, enzalutamid, 40 mg, kapsułki miękkie, 112 kaps., we wskazaniu: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby*, 2014, 1-8
55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2012 z dnia 25 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”*, 2012, 1-5
56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”*, 2013, 1-5
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2013 z dnia 13 maja 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Zytiga® (octan abirateronu, tabletki, 250 mg, 120 szt., kod EAN 5909990896363), w ramach programu*
-

-
- lekowego: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C-61)”, 2013, 1-7*
58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaxel”, 2012, 1-4*
 59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 345/2014 z dnia 24 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Xtandi® (enzalutamid) (EAN: 5909991080938) we wskazaniu „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia docetakselem nastąpiła progresja choroby”, 2014, 1-2*
 60. All Wales Medicines Strategy Group, *AWMSG Advice Superseded by NICE Guidance (TA259). Abiraterone (Zytiga®), Final Appraisal Recommendation Advice No: 0612, February 2012, 1*
 61. All Wales Medicines Strategy Group, *Cabazitaxel (Jevtana®) Reference No. 775, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/775> (data dostępu 22.02.2016 r.)*
 62. All Wales Medicines Strategy Group, *Enzalutamide (Xtandi®) Reference No. 779, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/779>, (data dostępu 22.02.2016 r.)*
 63. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion, Jevtana® 60 mg, concentrate and solvent for solution for infusion Box with 1 vial of concentrate and 1 vial of solvent (CIP code: 579 849-7), 17 October 2012, 1-10*
 64. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion, Xtandi® 40 mg, soft capsule B/112 (CIP: 34009 274 324 8 4), 20 November 2013, 1-16*
 65. Haute Autorite de Sante, *Transparency Committee Opinion, Zytiga® 250 mg, tablet B/120 (CIP: 2174974), 29 February 2012*
 66. Health Canada, *Xtandi® (Enzalutamide) Capsules Receives Health Canada Approval for Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Patients Previously Treated With Docetaxel, 2013, 1-2*
 67. National Centre for Pharmacoeconomics, *Economic evaluation of Abiraterone Acetate (Zytiga®) for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have received prior docetaxel-based chemotherapy, May 2012, 1-5*
-

-
68. National Centre for Pharmacoeconomics, *Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi®) for the treatment of adults with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel*, April 2014, 1-7; <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/04/Enzalutamide.-April-14.pdf> (data dostępu 27.06.2016 roku)
69. National Centre for Pharmacoeconomics, *Economic Evaluation of cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with docetaxel-containing treatment regimen*, March 2012, 1-5
70. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, May 2012, 1-55
71. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, May 2016
72. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen*, 23 July 2014, 1-57
73. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases*, 27 January 2016
74. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *PCODR Expert review committee final recommendation, Enzalutamide (Xtandi®)*, July 2013, 1-8
75. Public Summary Document, *Abiraterone, tablet, 250 mg (as acetate), Zytiga®*, November 2012, 1-5
76. Public Summary Document, *Cabazitaxel, injection set containing 1 single use vial concentrate for I.V. infusion, 60 mg (anhydrous) in 1.5 mL with 1 single use vial diluent 4.5 mL, Jevtana®*, July 2011, 1-7
77. Public Summary Document, *Enzalutamide, Capsule, 40 mg, Xtandi®*, July 2014, 1-12
78. Scottish Medicines Consortium, *Cabazitaxel, 60 mg concentrate and solvent for solution for infusion (Jevtana®) SMC No. (735/11)*, 06 May 2016
79. Scottish Medicines Consortium, *Enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi®) SMC No. (911/13)*, 2013, 1-10

Wytyczne:

80. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer*, Version 3/2016
-

-
81. Alberta Health Service, *Clinical Practice Guideline. Prostate Cancer*, GU-004, Version 6, 2015, 1- 32
 82. American Urological Association, *Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline: 2015*, 1-23
 83. Canadian Urological Association/ Canadian Urologic Oncology Group, *The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)*, *Can Urol Assoc J* 2015; 9 (3-4): 90-6
 84. Canadian Urological Association/ Canadian Urologic Oncology Group – poziomy rekomendacji; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.20845/epdf> (data dostępu 1.03.2016 r.)
 85. European Association of Urology, *Guidelines on Prostate Cancer*, 2016, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (data dostępu 23.06.2016 r.)
 86. European Society for Medical Oncology, *Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice, Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2015, 26 (Supplement 5): v69–v77
 87. 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, Volume 32, Number 30: 3436-3448
 88. American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario – siły dowodu i poziomy rekomendacji, http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/mcrpc_msapril_30_2014br.pdf (data dostępu 1.03.2016 r.)
 89. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Rak gruczołu krokowego*, 2013, 335-352

Opracowania wtórne włączone do analizy:

90. Agarwal N., Sonpavde G., Sternberg C. N., *Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer*, *European Urology*, 2012, 61 (5): 950-960
 91. Basch E., Loblaw D.A., Oliver T.K. i in., *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 (30): pp 3436-3448
 92. Beltran H., Beer T. M., Carducci M. A. i in., *New therapies for castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety*, *European Urology*, 2011, 60 (2): 279-290
-

-
93. Bennett L.L., Ingason A., *Enzalutamide (Xtandi) for patients with metastatic, resistant prostate cancer*, The Annals of pharmacotherapy 2014, 48 (4): pp 530-537
 94. Chi K., Hotte S., Joshua A.M. i in., *Treatment of mCRPC in the AR axis-targeted therapy resistant state*, Annals of Oncology Advance Access 2015, 1-44
 95. Crawford E.D., Higano C.S., Shore N.D. i in., *Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: A comprehensive review of available therapies*, Journal of Urology 2015, 194 (6): pp 1537-1547
 96. de Maeseneer D.J., Van Praet C., Lumen N. i in., *Battling resistance mechanisms in antihormonal prostate cancer treatment: Novel agents and combinations*, Urol Oncol. 2015, Jul;33 (7): 310-21
 97. Deshmukh R.R., Schmitt S.M., Hwang C., Dou Q.P., *Chemotherapeutic inhibitors in the treatment of prostate cancer*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2014, 15 (1): pp 11-22
 98. Francini E., Petrioli R., Roviello G., *No clear evidence of a clinical benefit of a sequential therapy regimen with abiraterone acetate and enzalutamide*, Expert Rev Anticancer Ther. 2014, 14 (10): 1135-40
 99. Greasley R., Khabazhajtajer M., Rosario D.J., *A profile of enzalutamide for the treatment of advanced castration resistant prostate cancer*, Cancer Manag Res 2015, Jun 12 (7): 153-64.
 100. Hoffman-Censits J., Kelly W.K., *Practical guide to the use of enzalutamide*, The Canadian journal of urology 2014, 21: pp 64-69
 101. Iacovelli R., Altavilla A., Procopio G. i in., *Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials*, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2013, Dec; 16(4): 323-7
 102. Iacovelli R., Verri E., Cossu Rocca M. i in., *The incidence and relative risk of cardiovascular toxicity in patients treated with new hormonal agents for castration-resistant prostate cancer*, European Journal of Cancer 2015, 51 (14): 1970-1977
 103. Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft, *Enzalutamide (Xtandi®) for patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy*, Horizon Scanning in Oncology 2013, 37: 1-13
 104. Lebdai S., Basset V., Branchereau J. i in., *What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer?*, World J Urol. 2015, 1-8
-

-
105. Loblaw D. A., Walker-Dilks C., Winquist E., Hotte S. J., *Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review*, *Clinical Oncology*, 2013, 25 (7) (pp 406-430)
 106. Maines F., Caffo O., Veccia A. i in., *Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, *Crit Rev Oncol Hematol* 2015, 96 (3): 498-506
 107. Mukherji D., Omlin A., Pezaro C. i in., *Castration-resistant prostate cancer (CRPC): Preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics*, *Cancer and Metastasis Reviews* 2014, 33 (2-3): pp 555-566
 108. Nussbaum N., George D.J., Abernethy A.P i in., *Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science*, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016, 19, 111–121
 109. Ouzaid I., Ravery V., Pouessel D., Culine S., *Novel agents for the therapy of castration-resistant prostate cancer: Overview of pivotal studies and new strategies to come*, *Progres en Urologie*, 2013, 23 (1) (pp 1-7)
 110. Perletti G., Monti E., Marras E. i in., *Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis*, *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia* 2015, 87 (2): pp 121-129
 111. Petrelli F., Coinu A., Borgonovo K. i in., *Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: A pooled analysis of 10 case series*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2015, 13 (3): 193-198
 112. Ramadan W.H., Kabbara W.K., Al Basiouni i in., *Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, *OncoTargets and Therapy* 2015, 8: 871-876
 113. Roviello G., Sigala S., Sandhu S., i in., *Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials*, *European Journal of Cancer* 61 (2016) 111-121
 114. Samson D. J., *Special Report: Treatments for Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer*, *Assessment Program*, 2013, Volume 27, No. 7 April
 115. Sanford M., *Enzalutamide: A review of its use in metastatic, castration-resistant prostate cancer*, *Drugs*, 2013, 73 (15) (pp 1723-1732)
-

-
116. Schalken J., Fitzpatrick J.M., *Enzalutamide: targeting the androgen signalling pathway in metastatic castration-resistant prostate cancer*. BJU Int 2015, 27: 1-11
117. Seal B. S., Asche C. V., Puto K., Allen P. D., *Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review*, Value in Health, 2013, 16 (5) (pp 872-890)
118. Sridhar S.S., Freedland S.J., Gleave M.E. i in., *Castration-resistant prostate cancer: From new pathophysiology to new treatment*. European Urology 2014, 65 (2): 289-299
119. Szucs T.D., Puri D., Blank P.R., *The use of the EVITA algorithm for clinical assessment of novel agents used in prostate cancer, metastatic melanoma, and systemic lupus erythematosus*, Eur J Clin Pharmacol 2014, 70 (8): 983-90
120. Tan P.S., Haaland B., Montero A.J. i in., *Hormonal therapeutics enzalutamide and abiraterone acetate in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel-an indirect comparison*, Clinical Medicine Insights: Oncology 2014, 8: 29-36
121. Vishnu P., Tan W. W., *Update on options for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*, Onco Targets Ther 2010, Jun 24; 3:39-51
122. Zhang W., Wu T.-Y., Chen Q., i in., *Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review*, Asian Journal of Andrology (2016) 18, 1–7

Badania pierwotne włączone do analizy – II etap

123. Caffo O., De Giorgi U., Fratino L. i in., *Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: Results of an Italian multicentre study*, European Urology 2015, 68 (1) (pp 147-153)
124. Cella D., Ivanescu C., Holmstrom S. i in., *Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: Additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial*, Annals of Oncology 2015, 26 (1) (pp 179-185)
125. De Bono J., Fizazi K., Shore N. i in., *Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial*, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam
-

-
- Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S683), 2013. Date of Publication: September 2013
126. De Bono J.S., Fleming M.T., Fizazi K. i in., *Baseline characteristics and efficacy outcomes of patients with long-term exposure to enzalutamide during the Phase III AFFIRM trial*, European Urology, Supplements. Conference: 5 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, EMUC 2013 Marseille France. Conference Start: 20131115 Conference End: 20131118. Conference Publication: (var.pagings). 12 (6) (pp 172-173), 2013. Date of Publication: November 2013
127. EMA, Xtandi enzalutamide, CHMP assessment report, 25 April 2013 EMA/CHMP/383457/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf (data dostępu 3.03.2016 r.)
128. FDA, Addendum to Clinical Review of NDA 203415 for XTANDI (enzalutamide), 2012; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000MedR.pdf (data dostępu 3.03.2016 r.)
129. Fizazi K., Scher H.I., Miller K. i in., *Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial*, The Lancet. Oncology 2014, 15 (10) (pp 1147-1156)
130. Gardner T. A., Elzey B. D., Hahn N. M., *Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study*, Clinical Advances in Hematology and Oncology, 2012, 10 (4) (pp 8-9)
131. Lorig Y., Fizazi K., De Bono J. S. i in., *Outcomes in patients with liver or lung metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States. Conference Start: 20130531 Conference End: 20130604. Conference Publication: (var.pagings). 31 (15 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 May 2013
132. Merseburger A.S., Scher H.I., Bellmunt J. i in., *Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial*, BJU International 2015, 115 (1) (pp 41-49)
-

-
133. Miller K., Scher H. I., Fizazi K. i in., *Effect of enzalutamide on health-related quality of life (HRQoL) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) following docetaxel-based therapy: Results from the AFFIRM study*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
134. Saad F., De Bono J., Shore N. i in., *Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial*, European Urology 2015, 67 (2) (pp 223-230)
135. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Impact of on-study corticosteroid use on efficacy and safety in the phase III AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor inhibitor*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013. Date of Publication: 20 Feb 2013
136. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. i in., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy*, New England Journal of Medicine, 2012, 367 (13) (pp 1187-1197)
137. Scher H., Fizazi K., Sternberg C. N. i in., *Sensitivity analyses for radiographic progression-free survival (rPFS): Results from the phase 3 AFFIRM trial comparing enzalutamide to placebo*, European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S684), 2013. Date of Publication: September 2013
138. Sternberg C. N., De Bono J. S., Chi K. N. i in., *Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial*, Journal of Clinical Oncology. Conference: 2013 Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States. Conference Start: 20130214 Conference End: 20130216. Conference Publication: (var.pagings). 31 (6 SUPPL. 1), 2013
139. Sternberg C.N., de Bono J.S., Chi K.N. i in., *Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial.*, Annals of Oncology 2014, 25 (2) (pp 429-434)

-
140. De Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. i in. *Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer*, New England Journal of Medicine. 364 (21) (pp 1995-2005), 2011
141. EMA Zytiga abiraterone, *CHMP assessment report*, 15 November 2012
EMA/CHMP/755312/2012 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
142. Fizazi K., Scher H. I., Molina A. i in., *Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*, The Lancet Oncology. 13 (10) (pp 983-992), 2012
143. Goodman O.B., Flaig T.W., Molina A. i in., *Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer*. Prostate cancer and Prostatic Diseases 2014, 17 (1) (pp 34-39)
144. Harland S., Staffurth J., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy*, European Journal of Cancer. 49 (17) (pp 3648-3657), 2013
145. Logothetis C. J., Basch E., Molina A. i in., *Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial*, The Lancet Oncology. 13 (12) (pp 1210-1217), 2012
146. Montgomery B., Kheoh T., Molina A. i in., *Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301*, Eur Urol 2015, May; 67 (5): 866-73
147. Mulders P.F.A., Molina A., Marberger M. i in., *Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy*, European Urology 2014, 65 (5) (pp 875-883)
148. Saad F., Bono J., Haqq Ch., *Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Has A Favorable Safety Profile, Improves Survival And Produces Psa And Radiographic Responses In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel-Based Chemotherapy: Results From Cou-Aa-301, A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study*, Annual Meeting of the American Urological Association, 2011, Vol. 185, No. 4S, Supplement, e283-4
-

149. Sun Y., Zou Q., Sun Z., i in., *Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebocontrolled phase 3 bridging study*, *International Journal of Urology* (2016) 23, 404-411

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

150. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków* <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> data dostępu: (19.02.2016 r.)
151. Food and Drug Administration, *Highlights of Prescribing Information. Zytiga® (abiraterone acetate) Tablets*, Revised: 01/2015, 1-29
152. Food and Drug Administration, *Highlights of Prescribing Information. Zytiga® (abiraterone acetate) Tablets*, Revised: 08/2012, 1-16
153. Food and Drug Administration, warnings and precautions; <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm460724.htm> data dostępu: (19.02.2016 r.)
154. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/ucm534646.htm> data dostępu: (06.02.2017 r.)
155. Joshua A.M., Shore N.D., Saad F. i in., *Safety of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: Expanded access in North America*, *Prostate* 2015, 75 (8) (pp 836-844)
156. Periodic Benefit – Risk Evaluation Report, *Enzalutamid. 01 March 2015-30 August 2015*, 2015, 1-393
157. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 3-6 February 2014, PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 10-13 June 2014
158. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the meeting on 09-12 March 2015*, 10 April 2015, 1-89
159. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, *Minutes of the meeting on 07-10 September 2015*, 8 October 2015, 1-153
160. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 09-12 February 2015
161. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation, International non-proprietary name: enzalutamide, Period covered by the PSUR: 21 December 2013 - 30 August 2014

Badania wykluczone z analizy – I etap:

162. Al-Asaaed S., Winquist E., *Secondary hormonal manipulation in castration resistant prostate cancer*, The Canadian journal of urology 2014, 21: 37-41
 163. Albiges L., Loriot Y., Massard C., Fizazi K., *Long-term efficacy and safety results: Can enzalutamide challenge the dogma of androgen deprivation therapy in Hormone-naive prostate cancer?*, European Urology 2015, 68 (5): 802-804
 164. Armstrong A. J., Eisenberger M. A., Halabi S. i in., *Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Eur Urol, 2012, Mar; 61(3): 549-59
 165. Assi R. Temraz S., Shamseddine A., Mukherji D., *New compounds targeting the androgen receptor for treatment of advanced prostate cancer*, Curr Drug Targets 2015, Sep 6: 1-13
 166. Attard G., *Anti-androgen monotherapy for metastatic prostate cancer*, Lancet Oncol 2014, 15 (6): 543-4
 167. Bahl A., Masson S., Birtle A., i in., *Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents*, Cancer Treat Rev 2014, 40 (1):170-7
 168. Bahl A., *Metastatic castration-resistant prostate cancer. Part 1: the challenges of the disease and its treatment*, Eur J Oncol Nurs 2013, 17 Suppl 1: S1-6
 169. Basset V., Flamand V., Crouzet S., Ploussard G., *Choice of new drugs in castration-resistant prostate cancer: predictive factors and effectiveness assessment*, Prog Urol 2013, 23 Suppl 1: S44-8
 170. Bastide C., Bruyère F., Karsenty G., i in., *Hormonal treatment in prostate cancer*, Prog Urol 2013, 23 (15):1246-57
 171. Bastos D.A., Dzik C., Rathkopf D., Scher H.I., *Expanding androgen- and androgen receptor signaling-directed therapies for castration-resistant prostate cancer*, Oncology (Williston Park) 2014, 28 (8): 693-9
 172. Bazarbashi S., Bachour M., Bulbul M., i in., *Metastatic castration resistant prostate cancer: current strategies of management in the Middle East*, Crit Rev Oncol Hematol 2014, Apr 90 (1): 36-48
 173. Beuzeboc P., Benderra M.A., de La Motte Rouge T., *Management of enzalutamide, a new hormonal therapy*, Bull Cancer 2014, Jan 1, 101 (1):107-12
 174. Bhattacharya S., Hirmand M., Phung, Van Os S, *Development of enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer*, Ann N Y Acad Sci 2015, 1-15
-

-
175. Burki T.K., *Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer*, The Lancet. Oncology 2014, 15 (8): e312
176. Cassinello J., Climent M.A., Gonzalez del Alba A. i in., *SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 2014, 16 (12): 1060-1066
177. Cereda V., Formica V., Massimiani G., i in., *Targeting metastatic castration-resistant prostate cancer: mechanisms of progression and novel early therapeutic approaches*, Expert Opin Investig Drugs 2014, Apr 23 (4): 469-87
178. Chaturvedi S., Garcia J.A., *Novel agents in the management of castration resistant prostate cancer.*, J Carcinog 2014, 5: 13:5
179. Chi K. N., Bjartell A., Dearnaley D. i in., *Castration-resistant Prostate Cancer: From New Pathophysiology to New Treatment Targets*, European Urology, 2009, 56 (4) (pp 594-605)
180. Chung P. H., Gayed B. A., Thoreson G. R., Raj G. V., *Emerging drugs for prostate cancer*, Expert Opinion on Emerging Drugs, 2013, 18 (4): pp 533-550
181. Clark M.J., Harris N., Griebisch i in., *Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union. Health and quality of life outcomes.*, 2014, 12: 104
182. Courtney K. D., Taplin M. E., *The evolving paradigm of second-line hormonal therapy options for castration-resistant prostate cancer*, Curr Opin Oncol, 2012, May; 24 (3): 272-7
183. Culig Z., *Targeting the androgen receptor in prostate cancer*, Expert Opin Pharmacother. 2014, Jul;15 (10):1427-37
184. Drake C.G., Sharma P., Gerritsen W., *Metastatic castration-resistant prostate cancer: new therapies, novel combination strategies and implications for immunotherapy*, Oncogene 2014, 23;33 (43): 5053-64
185. Dreicer R., *How to approach sequencing therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer.* The Canadian journal of urology 2014, 21: 93-97
186. El-Bahesh E., Finianos A., Alfaraj A., Aragon-Ching J.B., *Drug therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer.*, Future Oncology 2015, 11 (17): 2395-2403
187. Elfiky A., *Treatment of castration-resistant prostate cancer*, Journal of Clinical Outcomes Management, 2012, 19 (1) (pp 38-47)
-

-
188. Elsada A., Pearce F., George E., Adler A., *NICE guidance on enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer*, *The Lancet. Oncology* 2014, 15 (10): 1058-1059
189. Ericson K. R., Simons JW, Soule HR, *The 17th Annual Prostate Cancer Foundation scientific retreat: Meeting report*, *Prostate*, 2011, 71 (15) (pp 1616-1620)
190. Fujimoto N., *Novel agents for castration-resistant prostate cancer: Early experience and beyond*, *Int J Urol* 2015, Aug 27: 1-8
191. Gartrell B.A., Saad F., *Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer*, *Nat Rev Clin Oncol* 2014, 11 (6): 335-45
192. Gartrell B.A., Saad F., *Pathologic fracture in patients with metastatic prostate cancer*, *Curr Opin Urol* 2014, Nov 24 (6): 595-600
193. George D., Moul J. W., *Emerging treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer*, *Prostate*, 2012, 72 (3) (pp 338-349)
194. Gerritsen W. R., Sharma P., *Current and emerging treatment options for castration-resistant prostate cancer: A focus on immunotherapy*, *Journal of Clinical Immunology*, 2012, 32 (1) (pp 25-35)
195. Gibbons J.A., Ouatras T., Krauwinkel W., i in., *Clinical Pharmacokinetic Studies of Enzalutamide*, *Clin Pharmacokinet* 2015, Oct 54 (10): 1043-55
196. Golshayan A. R., Antonarakis E. S., *Enzalutamide: An evidence-based review of its use in the treatment of prostate cancer*, *Core Evidence*, 2013, 8(pp 27-35)
197. Gomella L.G., Petrylak D.P., Shayegan B., *Current management of advanced and castration resistant prostate cancer*, *Can J Urol* 2014, Apr 21 (2 Supp 1): 1-6
198. Graff J.N., Beer T.M., *Reducing Skeletal-Related Events in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 2015, 29 (6): 416-423
199. Graff J.N., Gordon M.J., Beer T.M., *Safety and effectiveness of enzalutamide in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015, 16 (5): 749-754
200. Gupta E., Guthrie T., Tan W., *Changing paradigms in management of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC)*, *BMC Urol.* 2014, Jul 25; 14: 55
201. Hathaway A.R., Baker M.K., Sonpavde G., *Emerging agents for the therapy of advanced prostate cancer*, *Future Oncology* 2015, 11 (20): 2775-2787
202. Heidegger I., Massoner P., Eder I. E. i in., *Novel therapeutic approaches for the treatment of castration-resistant prostate cancer*, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2013, 138 (pp 248-256)
-

-
203. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. i in., *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*, European Urology 2014, 65 (2): 467-479
204. Hoffman-Censits J., Fu M., *Chemotherapy and targeted therapies: are we making progress in castrate-resistant prostate cancer?*, Semin Oncol, 2013, Jun; 40(3): 361-74
205. Hoffman-Censits J., Kelly W. K., *Enzalutamide: A novel antiandrogen for patients with castrate-resistant prostate cancer*, Clinical Cancer Research, 2013, 19 (6) (pp 1335-1339)
206. Irelli A., Bruera G., Cannita K. i in., *Bioclinical parameters driving decision-making of subsequent lines of treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Biomed Res Int. 2014, 1-8
207. Junker A., *Enzalutamide: Novel androgen receptor inhibitor prolongs survival in patients with castration-resistant prostate carcinoma*, Arzneimitteltherapie 2014, 32 (11): 329-333
208. Kao S. C.-H., Hovey E., Marx G., *Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: A literature review*, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology, 2011, 7 (3) (pp 212-223)
209. Labrie F., *Combined blockade of testicular and locally made androgens in prostate cancer: a highly significant medical progress based upon intracrinology*, The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2015, 145: 144-156
210. Lassi K., Dawson N. A., *Update on castrate-resistant prostate cancer: 2010*, Current Opinion in Oncology, 2010, 22 (3) (pp 263-267)
211. Leibowitz-Amit R., Joshua A. M., *The changing landscape in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Curr Opin Support Palliat Care, 2013, Sep; 7(3): 243-8
212. Lochrin S.E. Figg W.D, Finn SP., *Enzalutamide for treatment of CRPC: rationale for sequencing and potential clinical biomarker for resistance*, Cancer Biol Ther. 2015, 16 (2): 201-3
213. Mateo J., Smith A., Ong M., de Bono JS., *Novel drugs targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer.*, Cancer Metastasis Rev. 2014, Sep 33 (2-3): 567-79
214. McCain J., *Drugs that offer a survival advantage for men with bone metastases resulting from castration-resistant prostate cancer: New and emerging treatment options*, P and T. 2014, 39 (2) (pp 130+143)
215. Merseburger A.S., Haas G.P., von Klot C.A., *An update on enzalutamide in the treatment of prostate cancer*, Ther Adv Urol 2015, Feb 7 (1): 9-21
-

-
216. Milecki T., Antczak A., *Enzalutamide shows strong activity in prostate cancer.*, *Cancer Discovery* 2014, 4 (4) (pp OF2)
217. Moyad M.A., Scholz M.C., *Short-term enzalutamide treatment for the potential remission of active surveillance or intermediate-risk prostate cancer: A case study, review, and the need for a clinical trial*, *Research and Reports in Urology* 2014, 6 (pp 71-77)
218. Mukherji D., Omlin A., Pezaro C. i in., *Castration-resistant prostate cancer (CRPC): Preclinical and clinical evidence for the sequential use of novel therapeutics*, *Cancer and Metastasis Reviews* 2014, 33 (2-3): pp 555-566
219. Mukherji D., Pezaro C. J., De-Bono J. S., *MDV3100 for the treatment of prostate cancer*, *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, Feb; 21(2): 227-33
220. Nadal R., Taplin M. E., Bellmunt J., *Enzalutamide for the treatment of prostate cancer: Results and implications of the AFFIRM trial*, *Future Oncology*, 2014, 10 (3): pp 351-362
221. Nadal R., Zhang Z., Raheja H. i in., *Clinical activity of enzalutamide (Enza) pre- and post-docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)*, *Journal of Clinical Oncology. Conference: 2014 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States*, 32 (15 SUPPL. 1)
222. Neuzillet Y., Flamand V., Lebdaï S. i in., *Prostate cancer and new hormonal treatments: mechanism of action and main clinical results*, *Prog Urol* 2013, 23 Suppl 1: S34-43
223. Omlin A., De Bono J. S., *Therapeutic options for advanced prostate cancer: 2011 update*, *Current Urology Reports*, 2012, 13 (2) (pp 170-178)
224. Omlin A., Pezaro C., Gillessen Sommer S., *Sequential use of novel therapeutics in advanced prostate cancer following docetaxel chemotherapy.*, *Ther Adv Urol.* 2014, Feb 6 (1): 3-14
225. Pal S. K., Stein C. A., Sartor O., *Enzalutamide for the treatment of prostate cancer*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2013, 14 (5) (pp 679-685)
226. Pal S.K., Sartor O., *The best fit for enzalutamide in metastatic prostate cancer*, *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014, 11 (9) (pp 504-506)
227. Pant M.K., Abughaban A., Aragon-Ching J.B., *Advances in systemic therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer*, *Future Oncol.* 2014, Nov;10 (14): 2213-26
228. Parente P., Parnis F., Gurney H., *Challenges in the sequencing of therapies for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer*, *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014, Sep 10 (3): 205-15
-

-
229. Patel N. K., Finianos A, Whitaker K.D., Aragon-Ching J.B., *Advanced prostate cancer - patient survival and potential impact of enzalutamide and other emerging therapies.*, *The Clin Risk Manag* 2014, 16;10: 651-64
230. Payne H., Bahl A., Mason M. i in., *Optimizing the care of patients with advanced prostate cancer in the UK: Current challenges and future opportunities*, *BJU International*, 2012, 110 (5) (pp 658-667)
231. Payton S., *Prostate cancer: enzalutamide impresses in European studies.*, *Nat Rev Urol*. 2014, May 11 (5): 243
232. Phillips R., *Prostate cancer: Enzalutamide AFFIRMS its benefits.*, *Nat Rev Urol*. 2014, Oct11 (10): 545
233. Quintela M.L., Mateos L.L., Estevez S.V. i in., *Enzalutamide: A new prostate cancer targeted therapy against the androgen receptor*, *Cancer Treatment Reviews*, 41 (3): 247-253
234. Ricci F., Buzzatti G., Rubagotti A., Boccardo F. , *Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer*, *Expert Opin Drug Saf*. 2014, Nov; 13 (11): 1483-99
235. Rodriguez-Vida A., Galazi M., Rudman S. i in., *Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer*. *Development and Therapy* 2015,9 (pp 3325-3339)
236. Roviello G., Petrioli R., Laera L., Francini E., *The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: Option or strategy?*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015, 95 (3) (pp 265-271)
237. Saad F., Chi K.N., Finelli A., i in., *The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)*, *Can Urol Assoc J*. 2015, Mar-Apr 9 (3-4): 90-6
238. Saad F., Miller K., *Treatment options in castration-resistant prostate cancer: Current therapies and emerging docetaxel-based regimens*, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2014, 32 (2): pp 70-79
239. Saggar V(1), Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist*. 2013;18(10):1126-34. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0193. Epub 2013 Sep 13.
240. Sartor O., Gillesen S., *Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer*, *Asian J Androl*. 2014, May-Jun 16 (3): 426-31
241. Saylor P.J., Bone targeted therapies for the prevention of skeletal morbidity in men with prostate cancer, *Asian J Androl*. 2014, May-Jun 16 (3): 341-7
-

-
242. Shore N.D., Cookson M.S., *Proper sequencing of treatment for castrate resistant prostate cancer*, Urology Practice 2014, 1 (1) (pp 2-6)
243. Singh H., Arora E., Pugazhenthian T., Medhi B., *Enzalutamide as promising therapy in castrate resistant prostate cancer*, JK Science, 2014, 15 (2) (pp 105-107)
244. Thompson T.C., Li L., *New targets for resistant prostate cancer*, Oncotarget 2014, Oct 15 ;5 (19): 8816-7.
245. Tucci M., Scagliotti G.V., Vignani F., *Metastatic castration-resistant prostate cancer: time for innovation*, Future Oncol. 2015; 11 (1): 91-106
246. Vaishampayan U., *Therapeutic options and multifaceted treatment paradigms in metastatic castrate-resistant prostate cancer*, Curr Opin Oncol 2014, 26 (3): 265-73
247. Vaishampayan U.N., *Sequences and combinations of multifaceted therapy in advanced prostate cancer*, Current Opinion in Oncology 2015, 27 (3) (pp 201-208)
248. van Dodewaard-de Jong J.M., Verheul H.M., Bloemendal H.J. i in., *New Treatment Options for Patients With Metastatic Prostate Cancer: What Is The Optimal Sequence?*, Clin Genitourin Cancer. 2015, Aug; 13 (4): 271-9
249. von Amsberg G., Steuber T., Lorch A., *Therapiewahl beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom*, Onkologe 2015, 21: 825–833
250. von Amsberg G., Stroelin P., Bokemeyer C., Steuber T., *Current treatment concepts for castration resistant prostate cancer*, Dtsch Med Wochenschr 2014, Oct 139 (41): 2086-90
251. von Klot C.A., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., *No androgen withdrawal syndrome for enzalutamide: a report of disease dynamics in the postchemotherapy setting*, Eur Urol. 2014, Jan 65 (1): 258-9
252. Zhang T., Zhu J., George D.J., Armstrong A.J., *Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Expert Opin Pharmacother 2015, Mar; 16 (4): 473-85
253. Zustovich F., Fabiani F., *Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases*, Crit Rev Oncol Hematol 2014, Aug 91 (2): 197-209

Badania wykluczone z analizy – II etap:

254. Agarwal N., Di Lorenzo G., Sonpavde G., Bellmunt J., *Prostate cancer - enzalutamide extends survival*, Aktuelle Urologie 2014, 45 (2) (pp 98)
255. Akaza H., Procopio G., Pripatnanont C. i in., *Treatment patterns in patients (pts) with metastatic castrationresistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel*
-

-
- (DOC)-based chemotherapy (CT): PROXIMA 1-year analysis, European Journal of Cancer 2015, Conference: European Cancer Congress, ECC 2015 Vienna Austria, 51 (pp S492-S493)
256. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. i in., *AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer*, New England Journal of Medicine 2014, 371 (11) (pp 1028-1038)
257. Antoun S., Bayar A., Ileana E. i in., *High subcutaneous adipose tissue predicts the prognosis in metastatic castration-resistant prostate cancer patients in post chemotherapy setting*, European Journal of Cancer 2015, 51 (17) (pp 2570-2577)
258. Badrising S., van der Noort V., van den Eertwegh A.J. i in., *Dutch Uro-Oncology Studygroup (DUOS). Prognostic parameters for response to enzalutamide after docetaxel and abiraterone treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer patients, a possible time relation*, Prostate. 2016 Jan; 76 (1): 32-40
259. Badrising S., van der Noort V., van Oort I.M. i in., *Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment*, Cancer 2014, Apr 1; 120 (7): 968-75
260. Badrising S.K., van der Noort V., van den Eertwegh A.J. i in., *Prognostic parameters for response to enzalutamide after docetaxel and abiraterone treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer patients; a possible time relation*, Prostate 2015, Sep 22, 1-9
261. Bianchini D., Lorente D., Rodriguez-Vida A. i in., *Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone*, Eur J Cancer 2014, Jan; 50 (1): 78-84
262. Bianchini D., Lorente D., Rodriguez-Vida A. i in., *Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone*, Eur J Cancer, 2013, Sep 25. pii: S0959-8049(13)00788-0
263. Brasso K., Thomsen F.B., Schrader A.J. i in., *Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis*, European Urology 2015, 68 (2) (pp 317-324)
264. Caffo O., De Giorgi U., Facchini G. i in., *Activity of new agents (NAs) as third-line treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) showing a primary resistance (PRes) to NAs-based second line therapy after docetaxel*
-

-
- (DOC): *Preliminary results from a multicenter Italian study*, Journal of Clinical Oncology 2015, Conference: Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL United States, 33 (7 SUPPL. 1)
265. Caffo O., Maines F., Donner D. i in., *Impact of enzalutamide administration on primary prostate cancer volume: A metabolic evaluation by choline positron emission tomography in castration-resistant prostate cancer patients*, Clinical Genitourinary Cancer 2014, 12 (5) (pp 312-316), 2014. Date of Publication: 2014.
266. Cheng H.H., Gulati R., Azad A. i in., *Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel*, Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2015, 18 (2) (pp 122-127)
267. Conteduca V., Burgio S.L., Menna C. i in., *Chromogranin A is a potential prognostic marker in prostate cancer patients treated with enzalutamide*, Prostate 2014, 74 (16) (pp 1691-1696)
268. De Giorgi U., Caroli P., Scarpi E. i in., *¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015, 42 (8) (pp 1276-1283)
269. Efstathiou E., Titus M., Wen S. i in., *Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer*, European Urology 2015, 67 (1) (pp 53-60)
270. Ellis L. A., Lafeuille M.-H., Gozalo L. i in., *Treatment Sequences and Pharmacy Costs of 2 New Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, Am Health Drug Benefits 2015; 8 (4): 185-195
271. Flaig T.W., Potluri R.C., Ng Y. i in., *Treatment evolution for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with recent introduction of new oral agents: Retrospective analysis of real world data*, Journal of Clinical Oncology 2014, Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO Chicago, IL United States, 32 (15 SUPPL. 1)
272. Fuerea A., Baciarello G., Patrikidou A. i in., *Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors*, European Journal of Cancer 61 (2016) 44-51
273. Guerin M., Sfumato P., Boher J.M. i in., *Clinical outcome of initially metastatic hormone sensitive prostate cancer (HSPC) in real life population from a single center: Comparison*
-

-
- with initially metastatic HSPC patients included in the GETUG-AFU 15 trial*, European Journal of Cancer 2015, Conference: European Cancer Congress, ECC 2015 Vienna Austria, 51(pp S494-S495)
274. Hung J., Taylor A. R., Divine G. W. i in., *The effect of time to castration-resistance on outcomes with abiraterone and enzalutamide in metastatic prostate cancer*, Clinical Genitourinary Cancer (2016), doi: 10.1016/j.clgc.2016.03.021 (manuskrypt zaakceptowany do publikacji)
275. Loria Y., Bianchini D., Ileana E., *Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100)*, Ann Oncol, 2013, Jul; 24(7): 1807-12
276. Loria Y., Eymard J.-C., Patrikidou A. i in., *Prior long response to androgen deprivation predicts response to next-generation androgen receptor axis targeted drugs in castration resistant prostate cancer*, European Journal of Cancer 2015, 51 (14) (pp 1946-1952)
277. Nadal R., Tsai H.L., Sinibaldi V.J. i in., *Prognostic factors for clinical outcomes in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with sequential novel androgen receptor-directed therapies*, Prostate 2015,
278. Nadal R., Zhang Z., Rahman H. i in., *Clinical activity of enzalutamide in docetaxel-naive and docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Prostate 2014, 74 (15) (pp 1560-1568)
279. Omlin A., Pezaro C., Mukherji D. i in., *Improved survival in a cohort of trial participants with metastatic castration-resistant prostate cancer demonstrates the need for updated prognostic nomograms*, European Urology, 2013, 64 (2) (pp 300-306)
280. Patel J.M., Holle L.M., Clement J.M., i in., *Impact of a pharmacist-led oral chemotherapy-monitoring program in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer*, J Oncol Pharm Pract 2015, Oct 22: 1-7
281. Scher H. I., Anand A., Rathkopf D. i in., *Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: A phase 1-2 study*, The Lancet, 2010, 375 (9724) (pp 1437-1446)
282. Schmid S.C., Geith A., Böker A. i in., *Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Adv Ther. 2014, Feb;31 (2): 234-41
283. Schrader A. J., Boegemann M., Ohlmann C. H. i in., *Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone*, Eur Urol, 2014, Jan; 65(1): 30-6
-

-
284. Thomsen F. B., Røder M. A., Rathenborg P. i in., *Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate*, Scand J Urol, 2013, Nov 21
285. Thomson D., Charnley N., Parikh O., *Enzalutamide after failure of docetaxel and abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer*, Eur J Cancer 2014, Mar; 50 (5): 1040-1
286. *Triple-acting drug boosts prostate cancer survival*, Cancer Discov, 2011, Dec; 1(7): OF1
287. Vis A.N., *Correction to Effect of enzalutamide on time to first skeletal related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: Results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial*, Lancet Oncol 2014, 15, 1147-56
288. von Klot C.A., Kramer M.W., Böker A i in., *Is there an anti-androgen withdrawal syndrome for enzalutamide?*, World J Urol 2014, Oct; 32 (5): 1171-6

Badania wykluczone z analizy – III etap:

289. Azad A.A., Eigl B.J., Leibowitz-Amit R. i in., *Outcomes with abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients who have poor performance status*, European Urology 2015, 67 (3) (pp 441-447)
290. Bellmunt J., Kheoh T., Yu M.K., i in., *Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-resistant Prostate cancer: Post-hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies*, Eur Urol 2015, Oct 24, 1-9
291. Kluetz P. G., Ning Y. M., Maher V. E. i. in., *Abiraterone Acetate in Combination with Prednisone for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary*, Clin Cancer Res. 2013 Dec 3
292. Ryan C.J., Peng W., Kheoh T. i in., *Androgen dynamics and serum PSA in patients treated with abiraterone acetate*, Prostate cancer and Prostatic Diseases 2014, 17 (2) (pp 192-198)
293. Scher H.I., Heller G., Molina A. i in., *Circulating tumor cell biomarker panel as an individual-level surrogate for survival in metastatic castration-resistant prostate cancer*, Journal of Clinical Oncology 2015, 33 (12) (pp 1348-1355)
294. Sternberg C. N., Molina A., North S. i in., *Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy*, Annals of Oncology. 24 (4) (pp 1017-1025), 2013. Article Number: mds585. Date of Publication: April 2013
-

-
295. Sternberg C.N., Castellano D., Daugaard G. i in., Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial, *Lancet Oncol* 2014, Oct; 15 (11): 1263-8
296. Taneja S. S., *Re: Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial: Editorial comment*, *Journal of Urology*. 189 (5) (pp 1715), 2013
297. Xylinas E., Kluth L., Shariat S. F., *Re: Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial*, *European Urology*. 63 (6) (pp 1132-1133), 2013
-