



IGNORANTIA NOCET

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

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, 27.07.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

27 lipca 2018 r. analiza została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.15.2018.AKa.3 z dnia 27 czerwca 2018 r. Pierwotnie analiza została zakończona 2 listopada 2017 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków; ⊗ Ocena jakości badań; ⊗ Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa; ⊗ Opis ograniczeń, podsumowania i dyskusji.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Kontrola wyników i wniosków.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola merytoryczna i kontrola obliczeń.

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

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	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	22
2. Metodyka.....	22
3. Przegląd systematyczny	24
3.1. Źródła danych	25
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	25
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	26
3.3.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	27
3.3.3. Badania włączone	28
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	31
3.4.1. Strategia wyszukiwania	31
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	32
3.4.3. Badania włączone	34
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora	38
3.5.1. Strategia wyszukiwania	38
3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	39
3.5.3. Badania włączone	40

3.6. Ocena jakości badań.....	43
3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	43
3.8. Włączone badania pierwotne	48
3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	48
3.8.2. Punkty końcowe	58
3.8.3. Ocena w skali GRADE	85
3.8.4. Ocena homogeniczności	86
3.8.1. Ekstrakcja danych	96
3.8.2. Ocena jakości informacji	96
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	99
3.10. Ocena skuteczności ENZ vs PLC na podstawie badania eksperymentalnego.....	103
3.10.1. Zgony	104
3.10.2. Czas przeżycia całkowitego	108
3.10.3. Jakość życia.....	116
3.10.4. Progresja choroby	122
3.10.5. Odpowiedź na leczenie	129
3.10.6. Leczenie przeciwnowotworowe	131
3.10.7. Powikłania kostne	136
3.10.8. Nasilenie bólu	139
3.11. Ocena skuteczności ENZ vs AA – porównanie pośrednie	145

3.11.1. Zgony	146
3.11.2. Czas przeżycia całkowitego	150
3.11.3. Jakość życia	155
3.11.4. Progresja choroby	162
3.11.5. Odpowiedź na leczenie	166
3.11.6. Leczenie przeciwnowotworowe	169
3.11.7. Nasilenie bólu	175
3.12. Ocena skuteczności ENZ vs AA na podstawie badań obserwacyjnych	177
3.12.1. Zgony	177
3.12.2. Czas przeżycia całkowitego	178
3.12.3. Jakość życia	179
3.12.4. Progresja choroby	183
3.12.5. Odpowiedź na leczenie	184
3.12.6. Leczenie przeciwnowotworowe	184
3.13. Uzupełniająca ocena skuteczności ENZ vs AA na podstawie badań dotyczących terapii sekwencyjnej	185
3.13.1. Progresja choroby	186
3.13.2. Odpowiedź na leczenie	187
3.14. Ocena bezpieczeństwa ENZ vs PLC na podstawie badania eksperymentalnego	188
3.14.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	189
3.14.2. Ciężkie działania niepożądane	196

3.14.3. Działania niepożądane	197
3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	202
3.14.5. Zdarzenia niepożądane	207
3.14.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	220
3.15. Ocena bezpieczeństwa ENZ vs AA – porównanie pośrednie	230
3.15.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	230
3.15.2. Ciężkie działania niepożądane	233
3.15.3. Działania niepożądane	235
3.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane	237
3.15.5. Zdarzenia niepożądane	242
3.15.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	246
3.16. Ocena bezpieczeństwa ENZ vs AA na podstawie badań obserwacyjnych	249
3.16.1. Zdarzenia niepożądane	249
3.17. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	252
3.18. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	253
3.18.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	253
3.18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	254
3.18.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA	258
3.18.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports	258
4. Ograniczenia	260
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	265

5.1. Ocena skuteczności	265
5.2. Ocena bezpieczeństwa	270
5.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa	274
5.4. Wnioski	274
6. Dyskusja.....	275
7. Załączniki	285
7.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	285
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	286
7.2.1. I i II etap	286
7.2.2. III etap	286
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	287
7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	289
7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	292
7.5.1. Badania eksperymentalne	292
7.5.2. Badania obserwacyjne	310
7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	318
7.6.1. I etap.....	319
7.6.2. II etap.....	320
7.6.3. III etap.....	323
7.7. Skale oceny jakości badań.....	324
7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	331

7.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	331
8. Spis tabel	334
9. Spis rysunków	341
10. Bibliografia	342

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – deprivacja androgenowa
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUA	ang. <i>American Urological Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – indeks masy ciała
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> – kwestionariusz oceny nasilenia bólu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CIOMS	ang. <i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> – Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CYP2C8	cytochrom P450, o aktywności oksydazy i epoksygenazy, bierze udział w metabolizmie ksenobiotyków w organizmie
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ENZ	enzalutamid
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life 5-Domain Scale</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ESAS	ang. <i>Edmonton Symptom Assessment System</i> – System Oceny Objawów Edmoutona

Skrót	Rozwinięcie
EWB	ang. <i>emotional wellbeing</i> – domena kwestionariusza FACT-P oceniająca funkcjonowanie chorego w obszarze emocjonalnym
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia. wynik ogółem dla domen PWB, EWB, SFWB, FWB
FACT-P	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia
FACT-TOI	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index</i> – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia, indeks wyników badania, stanowiący wynik ogółem dla domen PWB, FWB i podskali PCS
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FWB	ang. <i>functional wellbeing</i> – domena kwestionariusza FACT-P oceniająca funkcjonowanie chorego w życiu codziennym
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – czas protrombinowy
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IU	ang. <i>international unit</i> – jednostka międzynarodowa
IVRS/IWRS	ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> – system umożliwiający interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LHRH	ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LSM	ang. <i>least square mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
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
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Onkologiczny
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care 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
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
OBS	okres obserwacji
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
PBRER/PSUR	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych/ okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PCS	ang. <i>prostate cancer subscale</i> – podskala kwestionariusza FACT-P umożliwiająca ocenę dolegliwości związanych z chorobą (rakiem gruczołu krokowego)
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
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
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRED	prednizon/prednizolon
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
PSA PFS	ang. <i>prostate-specific antigen progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA

Skrót	Rozwinięcie
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PWB	ang. <i>physical wellbeing</i> – domena kwestionariusza FACT-P oceniająca funkcjonowanie chorego w obszarze fizycznym
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
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
SFWB	ang. <i>social or family wellbeing</i> – domena kwestionariusza FACT-P oceniająca funkcjonowanie chorego w obszarze społeczno-rodzinnym
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TTD	ang. <i>time to treatment discontinuation</i> – czas od randomizacji do zaprzestania terapii badanym lekiem
U	ang. <i>unit</i> – jednostka
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – skala wizulano-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (ENZ, ang. *enzalutamide* – enzalutamid) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu oceniono względem octanu abirateronu (AA, ang. *abiraterone acetate*) finansowanego w Polsce ze środków publicznych, w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10¹ C61).

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS² opracowanym w Analizie problemu zdrowotnego. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 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.

¹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

² ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka

WYNIKI

W ramach I etapu przeglądu do analizy włączono 7 przeglądów systematycznych (*Nunzio 2017, Poorthuis 2017, Zhang 2017, Roviello 2016, Roviello 2016a, Ramadan 2015, Hoffman-Censits 2014*) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ENZ we wnioskowanej populacji. Jedynie publikacja *Zhang 2017* zawierała porównanie pośrednie ENZ vs AA, stanowiące cel niniejszej analizy, natomiast w pozostałych przeglądach włączonych do analizy porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ENZ względem AA i innych opcji terapeutycznych. Ponadto, przeszukiwanie baz informacji medycznych w odnalezionych publikacjach odbyło się ponad rok temu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu systematycznego.

Do II etapu przeglądu systematycznego włączono 20³ publikacji (19 odnalezionych w bazach informacji medycznej i 1 dokument otrzymany od Zamawiającego).

Dla ENZ odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane – *PREVAIL* (publikacja *Beer 2014* wraz z załącznikiem oraz protokołem, publikacja *Beer 2017* razem z załącznikiem, zawierająca przedłużoną analizę wyników z badania, publikacja *Loriot 2015* wraz z załącznikiem, stanowiąca źródło informacji na temat wyników dotyczących oceny jakości życia oraz dodatkowe dane z dokumentu *EMA 2014* i ChPL⁴ Xtandi™). Ponadto, w analizie uwzględniono dane z publikacji *Akumkal 2017, Evans 2016* oraz *Graff 2015* wraz z odpowiednimi załącznikami, w których analizowano wyniki z badania *PREVAIL* w odniesieniu do konkretnych podgrup chorych (w zależności od wieku, czy umiejscowienia przerzutów). W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ENZ względem placebo (PLC).

Ponadto, zidentyfikowano 5 badań obserwacyjnych, umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności badanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej (badania *Matsubara 2017, Salem 2017, Terada 2017, Miyake 2016, Miyake 2016a*).

Ze względu na brak odnalezionych badań eksperymentalnych dla porównania ENZ vs AA, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań randomizowanych dla wybranego komparatora względem wspólnej referencji – PLC.

³ ChPL Xtandi® wykorzystano w analizie skuteczności i w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, dokumentu tego nie liczono podwójnie podczas sumowania publikacji uwzględnionych w analizie

⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego

W III etapie przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie *COU-AA-302* w którym terapię AA porównywano względem PLC. Włączone publikacje to: *Ryan 2013* wraz z załącznikiem i protokołem, publikacja *Rathkopf 2014* wraz z załącznikiem, stanowiąca źródło zaktualizowanych wyników badania oraz publikacje *Cella 2016* i *Basch 2013*, w których zamieszczono wyniki dotyczące jakości życia chorych biorących udział w badaniu *COU-AA-302*. Włączono także dokument *EMA 2012*, stanowiący dodatkowe źródło wyników do badania.

Homogeniczność badań *PREVAIL* i *COU-AA-302* oceniono jako średnią. Analizowane populacje chorych są względnie homogeniczne, jednak wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest całkowicie spójna. W badaniu *PREVAIL* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie glikokortykosteroidów. Z kolei w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy stosowali PLC i prednizon (lub prednizolon). Ze względu na możliwość stosowania leczenia wspomagającego, m.in. bisfosfonianów, transfuzji krwi, czynników wzrostu, czy standardowej terapii sterydami, w rzeczywistości chorzy w obu badaniach, oprócz ENZ, AA oraz PLC, stosowali BSC. Dla uproszczenia zapisu w analizie przyjęto, że w badaniu *PREVAIL* i *COU-AA-302* grupa badana określana będzie odpowiednio ENZ i AA, a kontrolna będzie określana jako PLC.

Oba badania były stosunkowo homogeniczne względem metodyki. Zastosowano odmienne parametry służące stratyfikacji, czy różnicę w liczbach ośrodków badawczych. Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami. Odnotowano także rozbieżności w odniesieniu do czasu trwania leczenia, zarówno między grupami badanymi a kontrolnymi, jak również między grupami ENZ i AA (w badaniu *PREVAIL*, 16,6 mies. w grupie ENZ oraz 4,6 mies. w grupie PLC, w badaniu *COU-AA-302* – 13,80 mies. w grupie AA i 8,28 mies. w grupie PLC). Ponadto, nieznaczne niespójności zaobserwowano także w odniesieniu do okresu obserwacji (różnił się dla każdego z punktów końcowych). Jednak w przypadku częstości występowania zgonów, OS⁵, rPFS⁶, odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów RECIST⁷ oraz stężenia PSA⁸ a także

⁵ ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego

⁶ ang. *radiographic progression-free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego

⁷ ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych

⁸ ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego

czasu do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF⁹, homogeniczność uznano za wysoką, ponieważ definicje są w pełni spójne, a dane przedstawione dla zbliżonego okresu obserwacji.

Uwzględniając powyższe oraz biorąc pod uwagę rozbieżność grup kontrolnych w zakresie przyjmowania kortykosteroidów, a także ogólną homogeniczność badań ocenioną jako średnią, wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego ENZ i AA należy traktować z ostrożnością.

Ponadto, do dotodkowej analizy bezpieczeństwa ENZ włączono 5 publikacji EMA¹⁰, 1 wpis w bazie ADRReports¹¹, 1 publikację FDA¹² oraz dostarczony przez Zamawiającego dokument PBRR/PSUR¹³.

Skuteczność

Analiza skuteczności ENZ względem PLC wykazała, iż ENZ znamienne statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego (dla większości wyników zmiana ta była także istotna klinicznie), czas do pogorszenia jakości życia ocenianej według kwestionariusza FACT-P, czas przeżycia wolnego od progresji choroby (zmiana była także znamieną klinicznie), czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz czas do zwiększenia nasilenia bólu. Istotną statystycznie przewagę ENZ nad PLC wykazano także w przypadku zmniejszenia częstości występowania zgonów oraz progresji choroby. Wykazano, iż stosowanie ENZ wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia i występuje ona częściej niż w grupie kontrolnej (większość domen kwestionariusza

FACT-P¹⁴). Znamienne statystycznie przewagę ENZ nad PLC wykazano także w zakresie odpowiedzi na leczenie, częstości stosowania leków przeciwnowotworowych, występowania powikłań kostnych, bólu oraz dla większości domen skali BPI-SF oceniającej nasilenie bólu.

⁹ ang. *Brief Pain Inventory - Short Form* – kwestionariusz oceny nasilenia bólu

¹⁰ ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

¹¹ ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

¹² ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

¹³ ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report* – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych/ okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka

¹⁴ ang. *The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* – funkcjonalna ocena terapii nowotworów gruczołu krokowego, kwestionariusz oceny jakości życia

Wyniki porównania ENZ vs PLC zostały wykorzystane do porównania pośredniego ENZ względem komparatora – AA. Wyniki tego porównania wskazują na przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu w zakresie skuteczności w przypadku większości punktów końcowych.

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały znamiennych statystycznych różnic między grupą ENZ i AA w odniesieniu do liczby zgonów oraz czasu przeżycia całkowitego. Wyjątek stanowiła **podgrupa chorych w wieku ≥ 75 lat, dla której wykazano, iż ENZ powoduje statystycznie istotnie większe wydłużenie czasu przeżycia całkowitego względem AA.**

Na podstawie oceny jakości życia na za pomocą kwestionariusza FACT-P także nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami zarówno w przypadku zmiany jakości życia, jak i czasu do jej pogorszenia, za wyjątkiem **zmiany w ocenie stanu emocjonalnego chorych, gdzie w grupie chorych leczonych ENZ uzyskano znamienne statystycznie lepszy wynik niż u chorych leczonych AA.** Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na nieznaczne rozbieżności w okresie obserwacji (14,2 mies. w badaniu *PREVAIL* vs 12 mies. w badaniu *COU-AA-302*) oraz – w przypadku oceny zmiany jakości życia – z powodu różnic w wartościach za pomocą których oceniano ją w poszczególnych badaniach – średnia skorygowana w badaniu *PREVAIL* oraz LSM¹⁵ w badaniu *COU-AA-302*. Ponadto, w badaniu *COU-AA-302* dane zostały odczytane z wykresu, co także stanowi ograniczenie w analizie wyników.

Porównanie pośrednie wykazało, iż **terapia ENZ wiąże się z wystąpieniem istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu ocenianej na podstawie badania radiograficznego w porównaniu z grupą AA.** Podobne wyniki zaobserwowano dla progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, chociaż ze względu na nieznacznie rozbieżny okres obserwacji wyniki należy traktować z ostrożnością (19,4 mies. w grupie ENZ i 5,5 mies. w grupie PLC w badaniu *PREVAIL* oraz 22,2 mies. w badaniu *COU-AA-302*).

Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA wskazała na istotną statystycznie korzyść grupy ENZ względem grupy AA.

¹⁵ ang. *least square mean* – średnia najmniejszych kwadratów

Podobnie, w odniesieniu do **czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wykazano znamienne statystycznie przewagę ENZ nad grupą kontrolną**, jednakże wyniki te należy traktować z ostrożnością ze względu na nieznaczną rozbieżność czasu raportowania w obu badaniach (19,6 mies. w grupie ENZ i 19,4 mies. w grupie PLC w badaniu *PREVAIL* oraz 22,2 mies. w badaniu *COU-AA-302*).


Zaobserwowano, iż **terapia ENZ wiąże się ze znamienne statystycznie rzadszym stosowaniem m.in. chemioterapii cytotoksycznej ogółem** w porównaniu z grupą AA. Ze względu na nieznaczną rozbieżność okresu obserwacji wyniki należy traktować z ostrożnością (19,6 mies. w grupie ENZ i 19,4 mies. w grupie PLC w badaniu *PREVAIL* oraz 22,2 mies. w badaniu *COU-AA-302*).

Z kolei, w przypadku oceny nasilenia bólu, dłuższą medianę czasu do zwiększenia nasilenia największego i średniego bólu oraz bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym wykazano w grupie AA niż w grupie ENZ.

Odnalezione badania obserwacyjne umożliwiły ocenę skuteczność praktycznej terapii ENZ względem AA.

Odnotowano, że **w trakcie stosowania ENZ obserwuje się niższą liczbę zgonów w porównaniu z AA**. Wykazano także **wyższy wskaźnik 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie badanej** niż kontrolnej.

Chorzy stosujący ENZ narażeni są na mniejsze obciążenie chorobą i rzadziej obserwuje się u nich skrajne zmęczenie, co potwierdził wynik dotyczący oceny jakości życia w skali ESAS¹⁶. Ponadto, w odniesieniu do **oceny lęku, terapia ENZ wiąże się ze znamienne statystycznie niższym pogorszeniem wyniku dla tej domeny** w porównaniu do AA.

ENZ istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na  PSA w porównaniu z AA. Ponadto, **progresja występuje znamienne statystycznie rzadziej u chorych stosujących ENZ**.

¹⁶ ang. *Edmonton Symptom Assessment System* – System Oceny Objawów Edmontona

Znamienną statystycznie różnicę wskazującą na korzyść grupy badanej odnotowano także w przypadku odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie redukcji stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych.

Ponadto, **chorzy stosujący ENZ, w porównaniu z chorymi, którym podawano AA, istotnie statystycznie rzadziej stosują terapię przeciwnowotworową** po stwierdzeniu progresji choroby.

Uzupełniająca analiza skuteczności przeprowadzona na podstawie badań, w których chorzy stosowali terapię sekwencyjną ENZ po AA lub AA po ENZ wykazała krótszy czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie ENZ, jednakże różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Ponadto, ponieważ horyzont czasowy punktu końcowego dotyczącego progresji choroby obejmował cały czas trwania badania, natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyniki tylko po I etapie leczenia (przed zmianą terapii z ENZ na AA lub z AA na ENZ), należy je traktować jako uzupełnienie podstawowej analizy, z ograniczoną możliwością wnioskowania na ich podstawie.

Z kolei, odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie redukcji stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych wystąpiła u podobnego odsetka chorych w obu grupach.

Bezpieczeństwo

Na podstawie badania *PREVAIL*, wykazano, iż profil bezpieczeństwa ENZ jest korzystny w porównaniu z PLC. Pomimo dłuższego czasu raportowania w grupie ENZ, odnotowano w większości porównywalny odsetek zgonów związanych z zaistnieniem zdarzeń niepożądanych, a także samych zdarzeń niepożądanych (również ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania) w obu grupach. Dane z analizy bezpieczeństwa ENZ vs PLC umożliwiły wykonanie porównania pośredniego ENZ z komparatorem – AA.

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami.

Znamiennie statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy ENZ zaobserwowano w przypadku występowania działań niepożądanych ogółem. Istotnie statystycznie

rzadziej w grupie ENZ występowały też ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz krwimocz.

Spośród zdarzeń innych niż ciężkie, **statystycznie istotne różnice na korzyść ENZ odnotowano w przypadku uderzeń gorąca oraz występowania podwyższonej aktywności ALAT¹⁷, w tym ≥ 3 . stopnia nasilenia.** Natomiast znamienne statystycznie częściej w grupie ENZ obserwowano ból kości i nadciśnienie ≥ 3 . stopnia nasilenia.

Na podstawie badania obserwacyjnego *Miyake 2016* wykazano, iż stosowanie ENZ wiązało się najczęściej z występowaniem zdarzeń niepożądanych takich jak zmęczenie i utrata łaknienia. Z kolei, w grupie AA najczęściej obserwowano zmęczenie i hepatotoksyczność.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na podstawie komunikatów PRAC¹⁸, ChPL Xtandi™, oraz dokumentów odnalezionych na stronie 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 ADRReports jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

Przeanalizowano także dokument PBRER/PSUR dla enzalutamidu. 





WNIOSKI

W niniejszej analizie wykazano znamienne przewagę enzalutamidu nad octanem abirateronu względem kluczowych efektów zdrowotnych. W porównaniu z AA, terapia enzalutamidem istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu (rPFS oraz

¹⁷ aminotransferaza alaninowa

¹⁸ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

ocena PSA PFS), wydłuża czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, a także wpływa korzystnie na stan emocjonalny chorych. W trakcie stosowania ENZ obserwuje się także wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie niż podczas terapii AA. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z octanem abirateronu jest porównywalna, natomiast działania niepożądane obserwować można częściej w grupie stosującej AA, przez co można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa ENZ jest korzystniejszy niż AA.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii chorych na mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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*) [25] celem analizy klinicznej dla leku Xtandi™ (ENZ, ang. *enzalutamide* – enzalutamid) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC, ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana, 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.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enzalutamidu oceniono względem octanu abirateronu (AA, ang. *abiraterone acetate*) finansowanego w Polsce ze środków publicznych, w ramach Programu lekowego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10¹⁹ C61).

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

¹⁹ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;

- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1]*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [25]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0. [12].

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 ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [8], stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

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

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

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

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa enzalutamidu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁰ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA oraz URPLWMiPB.

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

²⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MB, AM). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (ANK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.3.2, 3.4.2 oraz 3.5.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz interwencji badanej (enzalutamid). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL²¹).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne²² z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
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, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Komentarz: włączano także badania przeprowadzone wśród szerszej populacji chorych (chorzy na mCRPC), pod warunkiem, że dane dla chorych uprzednio nieleczonych chemioterapeutycznie zostały przedstawione osobno.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy stosujący uprzednio chemioterapię.

²² przeglądy spełniające kryteria Cook [6]. 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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	<p>Enzalutamid p.o. (łac. <i>per os</i> – doustnie) w dawce zgodnej z zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xtandi™ [3].</p> <p>Komentarz: zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej.</p> <p>Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (stanowiło ono najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)).</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xtandi™ [3] u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH (ang. <i>luteinizing-hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący).</p>	Inna niż wymieniona.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) ²³ .	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 776 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 13 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (*de Nunzio 2017* [32], *Poorthuis 2017* [34], *Zhang 2017* [38], *Roviello 2016* [36], *Roviello 2016a* [37], *Ramadan 2015* [35], *Hoffman-Censits 2014* [33]) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 3.7, a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 7.4.

Odnaleziono tylko jeden przegląd systematyczny, w którym wykonano porównanie pośrednie ENZ vs AA, stanowiące cel niniejszej analizy (publikacja *Zhang 2017*). W pozostałych przeglądach włączonych do analizy porównywano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ENZ

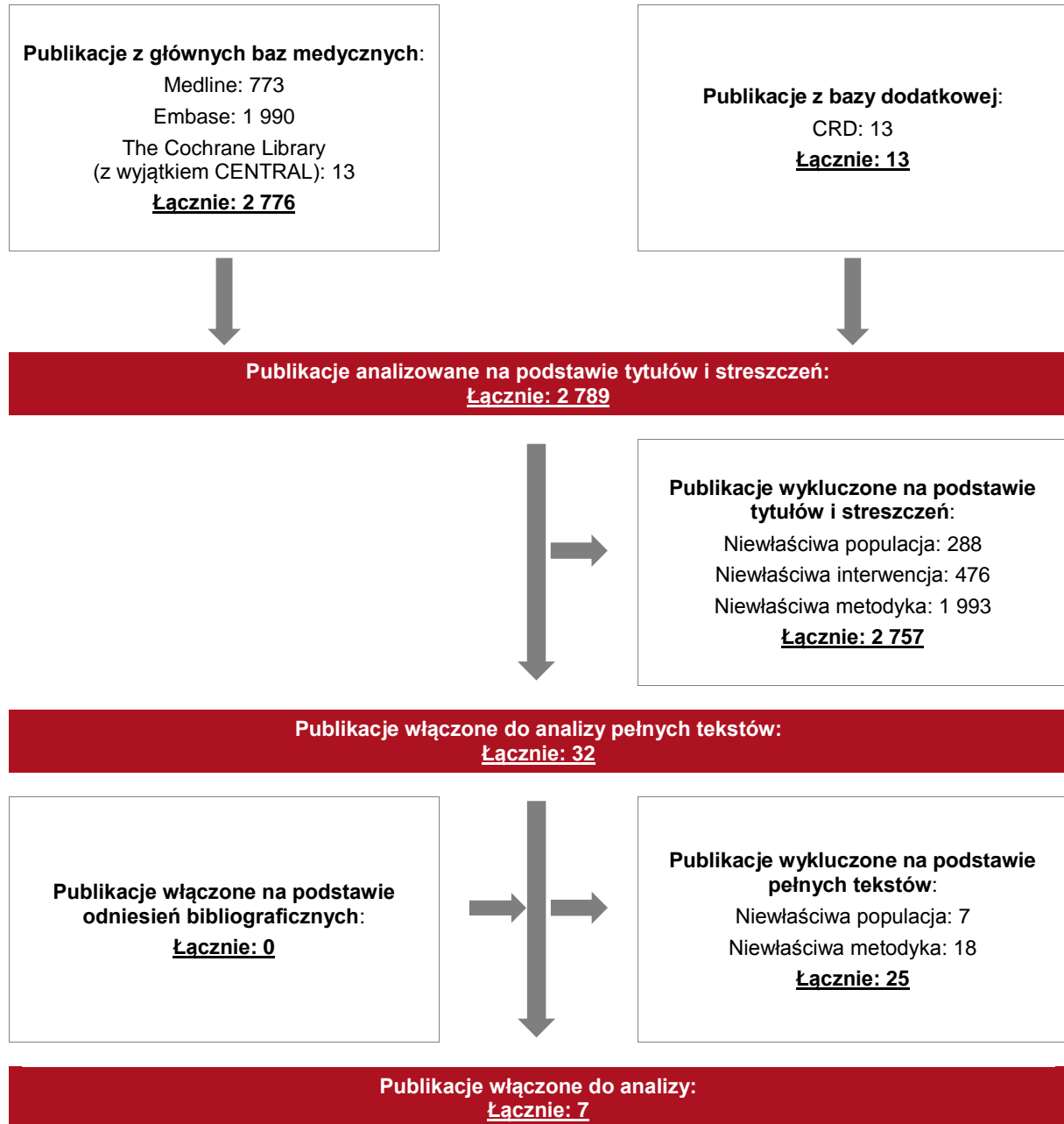
²³ do analizy nie włączano wytycznych klinicznych o metodyce przeglądów systematycznych, gdyż ich szczegółowy opis przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*

względem AA i innych opcji terapeutycznych. Ponadto, przeszukiwanie baz informacji medycznych odbyło się ponad rok temu (w publikacji *Zhang 2017* – w marcu 2016 r.). W związku z powyższym, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań pierwotnych, na podstawie, których możliwa będzie analiza ENZ vs AA w odniesieniu do wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²⁴ (Rysunek 1) [19]. 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 7.6.1.

²⁴ 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



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 3.3.1.

Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL – dotyczącej badań pierwotnych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports 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 enzalutamidu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u chorych niestosujących uprzednio docetakselu, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do leku i populacji.

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 praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Poniższe kryteria zostały podzielone na dwie części, pierwsza dotycząca przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) natomiast druga dotycząca przeszukania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Komentarz: włączano badania, w których co najmniej 80% chorych w grupie badanej, jak i kontrolnej nie było uprzednio leczonych chemioterapeutycznie.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy stosujący uprzednio chemioterapię.
Interwencja	Enzalutamid p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Xtandi™ [3]. Komentarz: zalecana dawka enzalutamidu to 160 mg (cztery kapsułki po 40 mg) w jednorazowej dawce dobowej. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (BSC). Zgodnie z ChPL Xtandi™ [3] u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Octan abirateronu p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Zytiga® [4]. Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Komentarz: zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę.	Niezgodny z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (BSC). Zgodnie z ChPL Zytiga® [4] u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d (nie dotyczy)
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ powikłania kostne; ⊗ leczenie przeciwnowotworowe; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, analizy post-hoc.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), w przypadku braku takich badań – badania bez grupy kontrolnej.	
	Przedłużenia badań z grupą kontrolną.	
	Badania, w których udział brało co najmniej po 10 chorych w grupie badanej, jak i kontrolnej.	
	Publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, m.in.:	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość występowania zgonów; ⊗ czas przeżycia całkowitego; ⊗ jakość życia; ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ powikłania kostne; ⊗ leczenie przeciwnowotworowe; ⊗ nasilenie bólu; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 2 994 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 419 publikacji;
- ⊗ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 44 publikacje;
- ⊗ stronę internetową URPLWMiPB, na której nie odnaleziono żadnych publikacji;
- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ENZ oraz dodatkowej oceny bezpieczeństwa i oceny stosunku korzyści do ryzyka włączono 20²⁵ publikacji.

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepione porównujące enzalutamid z placebo, tj. badanie *PREVAIL* – publikacja *Beer 2014* [40] wraz z załącznikiem oraz protokołem, publikacja *Beer 2017* [41] razem z załącznikiem, zawierająca przedłużoną analizę wyników z badania, publikacja *Loriot 2015* [46] wraz z załącznikiem, stanowiąca źródło informacji na temat wyników dotyczących oceny jakości życia oraz dodatkowe dane z dokumentu *EMA 2014* [43] i ChPL Xtandi™ [42]. Ponadto, w analizie uwzględniono dane z publikacji *Akumkal 2017* [39], *Evans 2016* [44] oraz *Graff 2015* [45] wraz z odpowiednimi załącznikami, w których analizowano wyniki z badania *PREVAIL* w odniesieniu do konkretnych podgrup chorych (w zależności od wieku, czy umiejscowienia przerzutów)²⁶. Badanie *PREVAIL* włączono w celu przedstawienia skuteczności i bezpieczeństwa ENZ oraz w celu umożliwienia porównania pośredniego z wybranym komparatorem.

Dodatkowo, do analizy włączono 5 badań obserwacyjnych, mających na celu praktyczną ocenę skuteczności badanej interwencji względem wybranego komparatora w populacji docelowej:

- ⊕ badania *Salem 2017* [50] oraz *Miyake 2016* [48], umożliwiające ocenę skuteczności ENZ względem AA;
- ⊕ badania *Matsubara 2017* [47], *Terada 2017* [51] oraz *Miyake 2016a* [49], w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej z zastosowaniem ENZ/AA po AA/ENZ. W niniejszej analizie wykorzystano wyłącznie wyniki dla I etapu leczenia, tj. bezpośrednio porównujące ENZ względem komparatora w populacji docelowej, ponieważ wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego.

²⁵ ChPL Xtandi® wykorzystano w analizie skuteczności i w dodatkowej analizie bezpieczeństwa, dokumentu tego nie liczono podwójnie podczas sumowania publikacji uwzględnionych w analizie

²⁶ ze względu na dużą liczbę odnalezionych publikacji wysokiej jakości dla badania *PREVAIL*, zdecydowano o niewłączaniu dodatkowych danych przedstawionych w rejestrach badań klinicznych, ze względu na niską jakość zawartych w nich dowodów naukowych

Ponadto, odnaleziono dwa badania randomizowane, podwójnie zaślepienie, porównujące ENZ względem bicalutamidu w populacji docelowej (badanie *STRIVE* – publikacja *Penson 2016* [109] oraz badanie *TERRAIN* – publikacja *Shore 2016* [113]), na podstawie których potencjalnie możliwe byłoby wykonanie porównania pośredniego, pod warunkiem odnalezienia w III etapie badań porównujących AA względem bicalutamidu. Ze względu na niepewność włączenia ww. badań w II etapie przeglądu, nie uwzględniono ich wśród publikacji włączonych do analizy na diagramie PRISMA, a ostateczną decyzję – wykluczenie ich z analizy – oparto na podstawie wyników uzyskanych w ramach III etapu przeglądu, co szczegółowo opisano w rozdziale 3.5.

Odnaleziono także dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

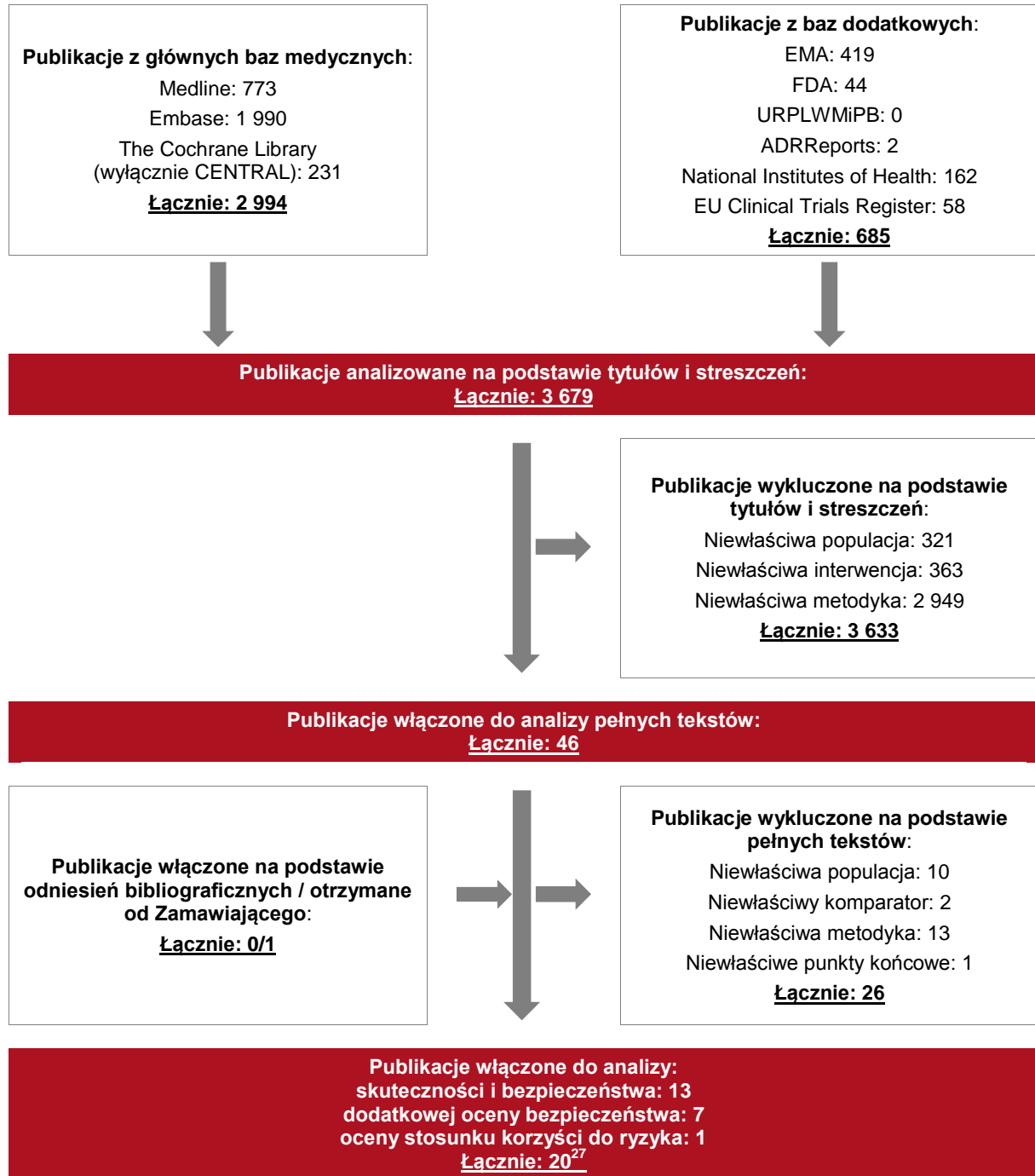
- ⊕ 5 publikacji EMA [58, 60, 61, 62, 63];
- ⊕ 1 wpis w bazie ADRReports [59];
- ⊕ 1 publikację FDA [64].

Od Zamawiającego otrzymano okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (PBRER/PSUR, ang. *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report*) [57], który także posłużył do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 2 publikacje opisujące trwające badania kliniczne, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

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 7.6.2.

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



²⁷ dane z ChPL Xtandi[®] wykorzystano zarówno w ocenie skuteczności, jak i dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, z tego powodu wynik łącznie jest niższy niż dla poszczególnych kategorii osobno (dokumentu ChPL Xtandi[®] nie liczone dwukrotnie)

3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla komparatora

3.5.1. Strategia wyszukiwania

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono trzy randomizowane, podwójnie zaślepienie badania. W badaniu *PREVAIL* porównywano, skuteczność i bezpieczeństwo enzalutamidu względem placebo, natomiast w badaniach *STRIVE* i *TERRAIN* badaną interwencję porównywano względem bikalutamidu. Na podstawie ww. badań potencjalnie możliwe jest wykonanie porównania pośredniego (wspólną referencję stanowiłyby PLC lub bikalutamid). Zdecydowano więc o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu w celu odnalezienia badań randomizowanych dla wybranego komparatora – octanu abirateronu względem PLC lub bikalutamidu.

W III etapie wyszukiwania zastosowano strategię zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (rak gruczołu krokowego) oraz do komparatora (octan abirateronu). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL.

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

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®)²⁸.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych z randomizacją, porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo komparatora (octanu

²⁸ ponieważ w II etapie przeglądu odstąpiono od włączania danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych, w III etapie odstąpiono od ich przeszukiwania w celu odnalezienia dodatkowych informacji

abirateronu) z PLC lub bikalutamidem (stanowiącymi wspólną referencję), na podstawie których będzie możliwe wykonanie porównania pośredniego ENZ z AA.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2.2.

3.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIIa – bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy stosujący uprzednio chemioterapię.
Interwencja	Octan abirateronu p.o. w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Zytiga® [4]. Octan abirateronu należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Komentarz: zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę. Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie leczenia paliatywnego (BSC). Zgodnie z ChPL Zytiga® [4] u chorych niekastrowanych chirurgicznie należy w trakcie leczenia kontynuować farmakologiczną kastrację analogami LHRH.	Inna niż wymieniona.
Komparator	Interwencja stanowiąca wspólną referencję z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu systematycznego, tj.: PLC lub bikalutamid.	Inna niż wymieniona.
Punkty końcowe	Punkty końcowe odpowiadające punktom końcowym z badań włączonych w II etapie przeglądu systematycznego (spójne pod względem definicji), które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.
Metodyka	Zgodna z badaniami włączonymi w II etapie przeglądu: badania randomizowane. Publikacje pełnotekstowe.	Badanie nierandomizowane. Badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 chorych w badaniu. Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, analizy

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		post-hoc.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
Podetap IIIb – strona EMA i FDA – uzupełniające dane do wyników z badań włączonych do analizy		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Dane uzupełniające do wyników z badań włączonych do analizy.	Niezgodny z założonymi.
Metodyka	Publikacje zawierające dodatkowe dane do badań włączonych do analizy.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

3.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 842 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

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

- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 375 publikacji;
- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 49 publikacji.

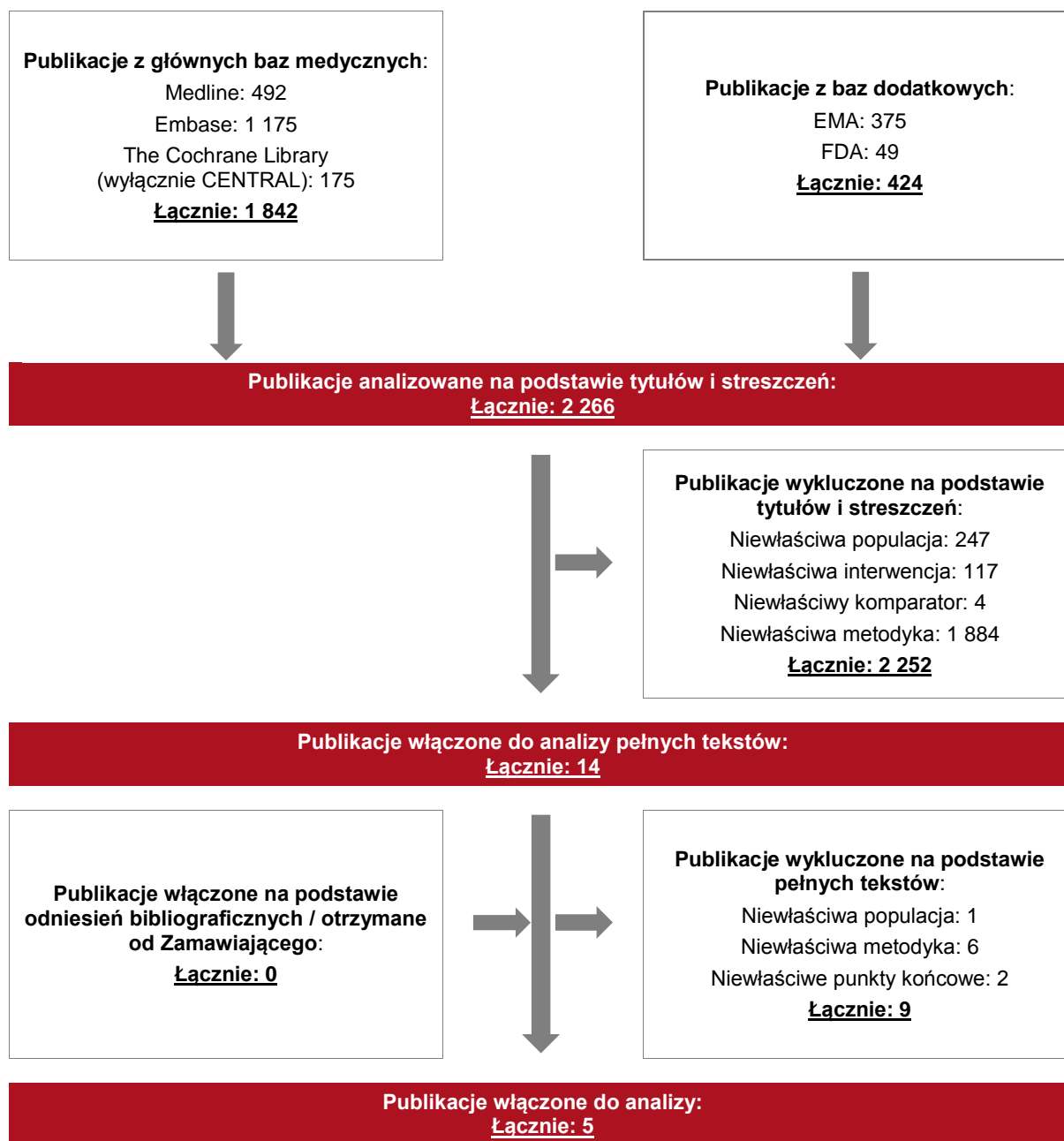
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 pozycji.

Włączono jedno badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie *COU-AA-302*, w którym porównywano octan abirateronu względem placebo – publikacja *Ryan 2013* [56] wraz z załącznikiem i protokołem, publikacja *Rathkopf 2014* [55] wraz z załącznikiem, stanowiąca źródło zaktualizowanych wyników badania oraz publikacje *Cella 2016* [53] i *Basch 2013* [52], w których zamieszczono wyniki dotyczące jakości życia chorych biorących udział w badaniu *COU-AA-302*. Włączono także dokument *EMA 2012* [54], stanowiący dodatkowe źródło wyników do badania.

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 7.6.3.

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



3.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [6]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis* – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [27]. W załączniku 7.7 przedstawiono opis kryteriów (Tabela 77 i Tabela 78).

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [15]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [30]. W załączniku 7.7 przedstawiono wzory skali (Tabela 79, Tabela 80).

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [12]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 82).

Dodatkowo, wpływ jakości badania na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [11] (Tabela 81 w załączniku 7.7).

3.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 7 przeglądów systematycznych, spełniające kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które poddano szczegółowej analizie. Odnalezione przeglądy to: *de Nunzio 2017, Poorthuis 2017, Zhang 2017, Roviello 2016, Roviello 2016a, Ramadan 2015* oraz *Hoffman-Censits 2014*.

Większość odnalezionych przeglądów spełniała 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook, z wyjątkiem przeglądów *de Nunzio 2017, Ramadan 2015* oraz *Hoffman-Censits 2014*, które uzyskały 4 punkty na 5 możliwych, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy.

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy *Roviello 2016* oraz *Roviello 2016a* zostały zakwalifikowane do kategorii IA, natomiast pozostałe przeglądy zakwalifikowano do kategorii IB.

Odnalezione dokumenty poddano krytycznej ocenie w skali AMSTAR 2. Przegląd *Poorthuis 2017* oceniono jako przegląd wysokiej jakości. Pozostałe publikacje oceniono jako przeglądy o bardzo niskiej jakości. Szczegółową ocenę w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku 7.4.

Cel odnalezionych przeglądów był zbliżony i dotyczył m.in. oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w leczeniu mCRPC, w tym ENZ. W przeglądach wskazano na skuteczności ENZ w odniesieniu do przedłużenia OS (ang. *overall survival* – czas przeżycia całkowitego) i PFS (ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby) oraz poprawy jakości życia chorych.

Publikacja, której cel był najbardziej zbliżony do celu niniejszej analizy to przegląd *Zhang 2017*, porównujący pośrednio ENZ oraz AA (na podstawie badań *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*) w leczeniu chorych z mCRPC. Porównanie pośrednie ENZ i AA wykazało brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS. W porównaniu z AA, ENZ wykazał natomiast wyższą skuteczność względem grupy kontrolnej w odniesieniu do czasu do progresji ocenianej na podstawie stężenia PSA (PSA PFS, ang. *prostate-specific antigen progression-free survival* (PSA. ang. *prostate-specific antigen* – antygen gruczołu krokowego)) oraz na podstawie badania radiograficznego (rPFS, ang. *radiographic progression-free survival*), a także odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie stężenia PSA.

Szczegółową charakterystykę wszystkich włączonych przeglądów systematycznych i wnioski autorów przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast ich ocenę w skali AMSTAR 2 zamieszczono w załączniku 7.4.

Tabela 4.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>de Nunzio 2017</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość.	PubMed (od 2000 r. do marca 2017 r.), referencje badań, abstrakty konferencyjne EAU, AUA, ASCO oraz ASCO ds. nowotworów układu moczowo-płciowego ²⁹ .	Ocena dostępnych dowodów dotyczących diagnostyki i leczenia chorych na mCRPC oraz przegląd nowych dostępnych leków.	86 publikacji, w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ PREVAIL; ⊗ COU-AA-302.	W ostatnich latach, wprowadzenie nowych leków, tj. enzalutamid, czy octan abirateronu, znacząco zmieniły perspektywy terapii mCRPC, wpływając na wydłużenie czasu przeżycia chorych oraz podnosząc ich jakość życia.
<i>Poorthuis 2017</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: Wysoka jakość.	PubMed (Medline), Embase, Cochrane library (od 2007 r. do 01.03.2016 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych terapii stosowanych w leczeniu mCRPC u chorych nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie.	25 publikacji (10 badań RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne)), w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: ⊗ PREVAIL; ⊗ COU-AA-302.	W wyniku przeglądu systematycznego potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo ENZ i AA. Dla tych leków dostępne są najlepsze dowody dotyczące skuteczności w odniesieniu do przedłużenia OS i PFS.

²⁹ EAU, ang. *European Association of Urology* – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne; AUA, ang. *American Urological Association* – Amerykańskie Stowarzyszenie Urologiczne; ASCO, ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Zhang 2017	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość.	PubMed, Embase, Web of Science (30.04.2015 r.), clinicaltrials.gov	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ENZ i AA, a także sekwencja ich zastosowania w leczeniu mCRPC.	19 publikacji, w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * PREVAIL; * COU-AA-302.	Porównanie pośrednie ENZ i AA wykazało brak znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do OS. W porównaniu z AA, ENZ wykazał natomiast wyższą skuteczność względem grupy kontrolnej w odniesieniu do PSA PFS oraz na podstawie rPFS, a także odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie stężenia PSA. Jednakże konieczne są badania bezpośrednio porównujące terapie, w celu optymalnego doboru terapii u chorych na mCRPC, m.in. niestosujących uprzednio chemioterapii.
Roviello 2016	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość.	PubMed (Medline), Cochrane library, ASCO University Meeting (do 01.04.2016 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii antyandrogenowych u chorych na CRPC (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację) powyżej 75. r.ż.	9 badań RCT, w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * PREVAIL; * COU-AA-302.	W publikacji potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo nowych terapii andyandrogenowych stosowanych u chorych na CRPC w podeszłym wieku, także w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie.
Roviello 2016a	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość.	PubMed, Cochrane Library, abstraty konferencyjne ASCO (do 31.01.2016 r.).	Metaanaliza mająca na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leków działających na szlak związany z receptorem androgenowym.	8 badań RCT, w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * PREVAIL; * COU-AA-302.	W publikacji potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii zatwierdzonych obecnie do stosowania w mCRPC (w tym ENZ i AA), także w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie.
Ramadan 2015	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do	PubMed (od 2005 r. do 2015 r.)	Ocena m.in. skuteczności i bezpieczeństwa ENZ w leczeniu mCRPC.	4 badania RCT, w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * PREVAIL;	ENZ jest zarówno bezpieczny, jak i skuteczny w odniesieniu do poprawy OS u chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie. Konieczne są jednak dodatkowe badania, w tym bezpośrednie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
	analizy); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość.			* COU-AA-302.	badania kliniczne.
<i>Hoffman-Censits 2014</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy); Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: Bardzo niska jakość.	Medline, abstraty konferencyjne ASCO (b/d ³⁰ na temat daty przeszukania baz).	Ocena zastosowania ENZ w praktyce u chorych na mCRPC.	5 publikacji, w tym spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: * PREVAIL (wówczas w postaci abstraktu konferencyjnego).	ENZ stanowi skuteczną terapię dla chorych na mCRPC, w tym nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie. Wykazał skuteczność w odniesieniu do OS. Jest to lek bezpieczny, ewentualne ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych można zredukować poprzez odpowiedni dobór chorych. Trwające badania pomogą określić najlepszą sekwencję stosowania nowych leków na raka prostaty, a także bezpieczną i skuteczną kombinację leczenia.

³⁰ brak danych

3.8. Włączone badania pierwotne

3.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badania randomizowane

Do analizy włączono 2 badania randomizowane, jedno porównujące ENZ z PLC (badanie *PREVAIL*) oraz badanie, na podstawie którego możliwe było wykonanie porównania pośredniego interwencji badanej z komparatorem – badanie *COU-AA-302*, w którym porównywano AA względem PLC.

W czasie trwania badań u wszystkich chorych dodatkowo stosowano terapię obniżającą poziom androgenów, tj. ADT (ang. *androgen deprivation therapy* – deprivacja androgenowa). W obu badaniach dopuszczono m.in. stosowanie bisfosfonianów, transfuzji krwi, czynników wzrostu, czy standardowej terapii sterydami. W związku z tym, że chorzy mogli stosować leczenie wspomagające uznano, że chorzy w grupie PLC w rzeczywistości stosowali BSC. Natomiast chorzy w grupie ENZ mogli w rzeczywistości stosować ENZ+BSC. Z kolei, w badaniu *COU-AA-302* chorzy, oprócz octanu abirateronu i BSC, stosowali jednocześnie prednizon lub prednizolon (PRED), w związku z czym interwencję badaną w rzeczywistości stanowiło leczenie AA+PRED+BSC. Porównania przedstawione w analizie dotyczą zatem ENZ+BSC vs PLC+BSC oraz AA+PRED+BSC vs PLC+PRED+BSC. W analizie wyników grupy te opisywano odpowiednio jako grupa ENZ, PLC oraz grupa AA.

Oba badania były podwójnie zaślepienie, jednakże w badaniu *PREVAIL* po II analizie okresowej dla OS (16.09.2013 r.) chorym z grupy PLC zaoferowano przejście do grupy ENZ, (pierwsza zmiana terapii nastąpiła 01.01.2014 r.), a w badaniu *COU-AA-302* zniesienie zaślepienia badania nastąpiło w lutym 2012 r. W badaniu *PREVAIL* 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ. W badaniu *COU-AA-302* chorym otrzymującym PLC zezwolono na przejście do grupy AA – pierwsza zmiana terapii nastąpiła 7 maja 2012 r. W ramach III analizy okresowej dla OS (data odcięcia: 22.05.2012 r.) 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w obu badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali Jadad na maksymalną liczbę możliwych do uzyskania punktów.

W badaniu *PREVAIL* okres obserwacji był zróżnicowany dla każdego z punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast okres raportowania dla analizy bezpieczeństwa wynosił 17,1 mies. w grupie ENZ, a w grupie PLC 5,4 mies. W badaniu *COU-AA-302* okres obserwacji (mediana) dla II analizy okresowej wynosił 22,2 mies., dla III analizy okresowej 27,1 mies., a dla analizy końcowej 49,2 mies. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie dane dla II i III analizy okresowej, tj. dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji do czasu raportowania w badaniu *PREVAIL*.

W obu badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, niestosujący wcześniej chemioterapii. Liczebność populacji w obu badaniach była stosunkowo wysoka i wynosiła 1 717 chorych w badaniu *PREVAIL* (872 chorych w grupie ENZ i 845 chorych w grupie PLC) oraz 1 088 chorych w badaniu *COU-AA-302* (546 chorych w grupie ENZ i 542 chorych w grupie PLC).

W żadnym z badań nie wskazano bezpośrednio, iż niestosowanie wcześniej chemioterapii wynikało z faktu braku wskazań klinicznych. W publikacji *EMA 2012* podkreślono jednak, iż wskazaniem do chemioterapii, przede wszystkim z zastosowaniem docetakselu, jest stwierdzona progresja kliniczna i radiologiczna, natomiast chorzy bezobjawowi nie są poddawani tego typu terapii. Zarówno do badań *PREVAIL*, jak i *COU-AA-302* włączano chorych bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu. Ponadto, podobnie jak we wnioskowanym Programie lekowym, chorzy w obu badaniach nie mogli stosować opioidowych leków przeciwbólowych, co potwierdza niskie nasilenie objawów lub ich brak. Stan sprawności w skali ECOG wynosił u większości chorych w obu badaniach 0 punktów. W porównaniu z populacją wnioskowaną, w badaniu *PREVAIL* zidentyfikowano jednakże nieznaczące różnice odnośnie charakterystyki chorych biorących udział w badaniu. Rozbieżności dotyczyły m.in. oceny progresji choroby ocenianej w badaniu na podstawie wzrostu stężenia PSA powtarzającego się co najmniej 2 razy w co najmniej 1-tygodniowym odstępie, na podstawie tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST i/lub na podstawie oceny tkanki kostnej zgodnie z kryteriami PCWG2 jako co najmniej dwie nowe zmiany w scyntygrafii kości. Natomiast w Programie lekowym progresję ocenia się na podstawie trzech kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w co najmniej tygodniowych odstępach, z udowodnionymi dwoma wzrostami o 50% wobec wartości wyjściowej (nadir), przy

nominalnej wartości stężenia PSA >2 ng/ml, lub wystąpienia objawów progresji zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych. Ponadto, we wnioskowanym Programie, aby chorzy zostali poddani leczeniu ENZ, stopień złośliwości wg sumy Gleasona powinien wynosić u nich <8 punktów. Z kolei, w badaniu *PREVAIL*, odsetek chorych, u których suma ta w momencie diagnozy była niższa niż 8 stanowił 49,4% w grupie ENZ i 47,6% w grupie PLC, przez co populacja ta była bardziej obciążona chorobą. Uwzględnienie takiej populacji jest podejściem konserwatywnym, ponieważ nie spowoduje zawyżenia wyników dla ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oraz zważając na niezaspokojoną potrzebę leczenia we wnioskowanej populacji, w niniejszej analizie uwzględniono najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania ENZ w tej populacji.

Mediana czasu trwania terapii ENZ w dawce 160 mg podawanej raz dziennie (4 tabletki po 40 mg) wynosiła 16,6 (zakres: 0,2; 35,6) mies., natomiast w grupie PLC 4,6 (0,1; 31,7) mies. Z kolei, mediana czasu trwania leczenia AA w dawce 1000 mg podawanej raz dziennie (4 tabletki po 250 mg, nie w trakcie posiłku) wyniosła 13,80 (zakres: 0,3; 29,9) mies., a PLC 8,28 (zakres: 0,1; 28,1) mies. Jak wspomniano powyżej, w obu badaniach chorzy mogli stosować leczenie wspomagające. W badaniu *PREVAIL* dopuszczano stosowanie transfuzji krwi oraz czynników wzrostu, steroidów, leków przeciwbólowych, radioterapii, szczepionek, paliatywnych procedur chirurgicznych mających na celu terapię powikłań kostnych, bisfosfonianów i innych leków skierowanych w tkankę kostną stosowanych w celu leczenia mCRPC, czy terapii hormonalnej mającej na celu leczenie powikłań terapii gonadoliberyną. Z kolei, w badaniu *COU-AA-302* chorzy mogli stosować dodatkowo leki z grupy agonistów gonadoliberyny, preparaty multiwitaminowe, selen i suplementy zawierające soję, dodatkowe systemowe glikokortykosteroidy, bisfosfoniary, transfuzje i hematopoetyczne czynniki wzrostu.

Badania obserwacyjne

Do analizy włączono także 5 badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących ENZ względem AA: badania *Salem 2017* oraz *Miyake 2016*, a także *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a*.

W badaniach *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii sekwencyjnej ENZ/AA po AA/ENZ. Ponieważ

wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego, w analizie uwzględniono jedynie dane dla I etapu terapii, tj. przed zmianą leczenia na AA (w grupie początkowo stosującej ENZ) oraz ENZ (w grupie początkowo stosującej AA).

We wszystkich badaniach podejście do testowanej hipotezy badawczej miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, poza badaniem *Salem 2017*, które zakwalifikowano do kategorii IIIB. Wiarygodność publikacji oceniono za pomocą skali NOS dla badań kohortowych. Maksymalną liczbę możliwych do uzyskania gwiazdek we wszystkich kategoriach uzyskały badania *Matsubara 2017* oraz *Miyake 2016*. Publikacje *Salem 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* oceniono za dobór próby, porównywalność i punkt końcowy, odpowiednio na: 3, 2 i 1 gwiazdkę, 4, 2 i 1 gwiazdkę oraz 4, 2 i 2 gwiazdki.

Okres obserwacji w badaniu *Salem 2017* wynosił 12 mies., w badaniu *Miyake 2016* mediana okresu obserwacji wyniosła 8,6 mies. W badaniu *Matsubara 2017*, okres obserwacji dla I i II etapu leczenia terapią sekwencyjną wynosił 17,7 miesiąca (19,0 mies. w grupie ENZ po AA oraz 15,5 mies. w grupie AA po ENZ). Biorąc pod uwagę, że autorzy badania podali informację, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), założono, że czas ten jest równy okresowi leczenia za pomocą ENZ lub AA w I etapie terapii sekwencyjnej³¹, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej (mediana) 5,5 mies., natomiast w grupie kontrolnej 6,29 mies. Z kolei, estymacje progresji choroby w badaniu *Terada 2017* zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres wynoszący około 28 mies. (850 dni). Wnioskowanie takie jest możliwe w oparciu o przedstawione w publikacjach krzywe progresji opracowane metodą Kaplana-Meiera. Założono, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), wówczas czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej 126 dni (4,14 mies.), natomiast w grupie kontrolnej 194 dni (6,38 mies.). W badaniu *Miyake 2016a* autorzy publikacji również podali informację, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), założono, że czas ten jest równy okresowi leczenia, a także

³¹ po stwierdzeniu progresji choroby zmieniano terapię z ENZ na AA lub z AA na ENZ

obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej (mediana) 10,2 mies., natomiast w grupie kontrolnej 12,5 mies.

W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, niestosujący wcześniej chemioterapii. Liczebność populacji na początku badania wynosiła 189 chorych w badaniu *Salem 2017* (113 chorych w grupie ENZ, 76 w grupie AA), 280 chorych w badaniu *Miyake 2016* (167 chorych w grupie ENZ, 113 w grupie AA), 97 chorych (47 chorych w grupie ENZ, 50 w grupie AA) w badaniu *Matsubara 2017*, 198 chorych w badaniu *Terada 2017* (85 chorych w grupie ENZ, 113 w grupie AA) oraz 108 chorych (59 chorych w grupie ENZ, 49 w grupie AA) w badaniu *Miyake 2016a*.

Podobnie jak w badaniach RCT, populacja z badań obserwacyjnych nie w pełni odpowiadała populacji określonej w ramach proponowanego Programu lekowego. Dotyczyło to m.in. oceny progresji choroby (ocenianej na podstawie m.in. kryteriów PCWG2 w badaniach *Miyake 2016*, czy *Miyake 2016a*), czy stopnia złośliwości według sumy Gleasona wynoszącej <8 punktów, którą odnotowano w badaniu *Miyake 2016* u 10,8% chorych z grupy ENZ i 15,9% chorych z grupy AA, w badaniu *Terada 2017* u 23,5% chorych z grupy ENZ i 28,3% chorych z grupy AA, w badaniu *Matsubara 2017* u 31,9% chorych w grupie ENZ i 24,0% chorych w grupie AA, oraz w badaniu *Miyake 2016a* u 22,0% chorych z grupy ENZ i 22,4% chorych z grupy AA (w badaniu *Salem 2017* nie podano informacji na temat sumy Gleasona). Nieznaczne rozbieżności zaobserwowano także w przypadku oceny stanu sprawności według skali ECOG, która wynosiła 0 punktów u 30,4% chorych w grupie ENZ i 51,0% chorych w grupie AA w badaniu *Salem 2017* (w badaniach *Terada 2017*, *Matsubara 2017*, *Miyake 2016* oraz *Miyake 2016a* nie podano szczegółowych informacji na temat liczby chorych z wartością 0 w skali ECOG). Należy natomiast podkreślić, iż włączone badania stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania ENZ w tej populacji chorych w praktyce klinicznej.

We wszystkich pięciu badaniach chorzy stosowali ENZ lub AA (I etap terapii sekwencyjnej). Mimo, że w badaniach *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* autorzy publikacji nie podali informacji na temat dawek stosowanych przez chorych leków oraz podawania dodatkowo prednizonu w grupie AA, przyjęto, iż lek ten zapewne był stosowany przez chorych, ponieważ autorzy badań zamieścili informacje, iż terapia odbywała się zgodnie ze standardowym schematem terapeutycznym (badanie *Matsubara 2017*) lub rutynową praktyką kliniczną (badanie *Miyake 2016a*). Ponadto badania przeprowadzone były

w placówkach szpitalnych (badania *Matsubara 2017*, *Terada 2017*), w związku z czym jest wysoce prawdopodobne, iż były to dawki odpowiadające tym określonym dla ENZ i AA w niniejszej analizie, a terapia była zgodna z wytycznymi i zaleceniami ChPL.

Wstępną charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli natomiast szczegółową charakterystykę każdego z badań zamieszczono w załączniku (rozdział 7.4).

Tabela 5.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
Badania randomizowane							
PREVAIL	RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III ³² ; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	Dla każdego z punktów końcowych podano zróżnicowane mediany okresu obserwacji, które przedstawiono przy każdym ekstrahowanym wyniku. Okres raportowania dla analizy bezpieczeństwa wynosił 17,1 mies. w grupie ENZ, a w grupie PLC 5,4 mies.	Chorzy na opornego na kastrację gruczolaka raka gruczołu krokowego, niestosujący wcześniej chemioterapii.	ENZ: N ³³ =872 chorych; PLC: N=845 chorych.	ENZ p.o. w dawce 160 mg raz dziennie (4 tabletki x 40 mg), w trakcie lub bez posiłku. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 16,6 (zakres: 0,2; 35,6) mies.	PLC p.o. w postaci 4 tabletek, raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,6 (0,1; 31,7) mies.
						Leczenie stosowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub potwierdzonej progresji na podstawie badania radiograficznego oraz rozpoczęcia leczenia chemioterapeutycznego lub leczenia ENZ (w przypadku grupy PLC). Odradzano przerwanie leczenia jedynie ze względu na zwiększenie stężenie PSA. W trakcie trwania badania chorzy mogli stosować: transfuzje krwi oraz czynniki wzrostu, sterydy, leki	

³² po II analizie okresowej dla OS (16.09.2013 r.) chorym z grupy PLC zaoferowano przejście do grupy ENZ, pierwsza zmiana terapii nastąpiła 01.01.2014 r.

³³ liczba chorych w grupie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						przeciwbólowe, radioterapię, szczepionki, paliatywne procedury chirurgiczne mające na celu terapię powikłań kostnych, bisfosfoniary i inne leki skierowane w tkankę kostną stosowane w celu leczenia mCRPC, terapię hormonalną mającą na celu leczenie powikłań terapii gonadoliberyną.	
COU-AA-302	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III ³⁴ , Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ II analiza okresowa: mediana: 22,2 mies.; ⊗ III analiza okresowa: mediana 27,1 mies.; ⊗ analiza końcowa: mediana 49,2 mies.³⁵ 	Chorzy na opornego na kastrację gruczolaka raka gruczołu krokowego, niestosujący wcześniej chemioterapii.	AA: N=546 chorych; PLC: N=542 chorych.	<p>AA p.o. w dawce 1000 mg raz dziennie (4 tabletki x 250 mg).</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 13,80 (zakres: 0,3; 29,9) mies. (mediana 28-dniowych cykli leczenia wyniosła 15,0 (zakres: 1; 33)).</p> <p>Żywność nie była spożywana przez co najmniej 2 godziny przed i przez co najmniej 1 godzinę po przyjęciu AA.</p>	<p>PLC p.o. w postaci 4 tabletek, raz dziennie.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 8,28 (zakres: 0,1; 28,1) mies. (mediana 28-dniowych cykli leczenia wyniosła 9,0 (zakres: 1; 31)).</p> <p>Żywność nie była spożywana przez co najmniej 2 godziny przed i przez co najmniej 1 godzinę po przyjęciu PLC.</p>

³⁴ po II analizie okresowej dla OS, Komitet Monitorujący Dane i Bezpieczeństwo zalecił zniesienie zaślepienia badania w lutym 2012 r., chorym otrzymującym PLC zezwolono na przejście do grupy AA – pierwsza zmiana terapii nastąpiła 7 maja 2012 r.. W ramach III analizy okresowej dla OS (data odcięcia: 22.05.2012 r.) 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA

³⁵ w analizie uwzględniono dane dla II i III analizy okresowej, tj. dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji do czasu raportowania w badaniu *PREVAIL*

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>Leczenie wspomagające: prednizon p.o. (lub prednizolon w państwach europejskich) w dawce 5 mg dwa razy dziennie.</p> <p>W trakcie trwania badania chorzy mogli stosować: agonistów gonadoliberyny, preparaty multiwitaminowe, selen i suplementy zawierające soję, dodatkowe systemowe glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, transfuzje i hematopoetyczne czynniki wzrostu.</p> <p>Chorzy otrzymywali terapię do czasu udokumentowanej progresji choroby, wystąpienia toksyczności lub decyzji chorego o zaprzestaniu badania.</p>	
Badania obserwacyjne							
<i>Salem 2017</i>	<p>Badanie obserwacyjne, dwuramienne, jednoośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIB;</p> <p>Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</p> <p>Dobór próby: ***;</p> <p>Porównywalność: **, *</p> <p>Punkt końcowy: *.</p>	12 mies.	<p>Chorzy na gruczolakoraka gruczołu krokowego potwierdzonego w badaniu histologicznym, niestosujący uprzednio chemioterapii, z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<20 ng/dl).</p>	<p><u>ENZ</u>: N=113 chorych;</p> <p><u>AA</u>: N=76 chorych.</p>	<p><u>ENZ</u> p.o. w dawce 160 mg raz dziennie.</p> <p>Czas trwania terapii ENZ wynosił (mediana): 12 (IQR³⁶: 7; 18) mies.</p>	<p><u>AA</u> p.o., w dawce 1000 mg raz dziennie.</p> <p>Czas trwania terapii AA wynosił (mediana): 10 (IQR: 6; 16) mies.</p> <p>Leczenie wspomagające: AA podawano razem z prednizonem w dawce 5 mg dwa</p>

³⁶ ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Miyake 2016</i>	Badanie retrospektywne, dwuramienne, wielośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: ***.	Mediana: 8,6 (zakres: 1,0; 16,8) mies..	Chorzy na gruczolakoraka gruczołu krokowego potwierdzonego w badaniu histologicznym, z progresją mimo terapii ADT, stwierdzoną na podstawie badania radiograficznego lub stężenia PSA, u chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu (<50 ng/dl). Ponadto, informacje podane w badaniu wskazują, iż chorzy niestosowali uprzednio chemioterapii.	ENZ: N=167 chorych; AA: N=113 chorych.	ENZ p.o. w dawce 160 mg raz dziennie.	AA p.o. w dawce 1000 mg raz dziennie, na ≥1 godzinę przed lub ≥2 godziny po jedzeniu. Leczenie wspomagające: AA podawano razem z prednizonem w dawce 5 mg dwa razy dziennie.
						W obu grupach modyfikacja dawki była dozwolona u chorych, u których wystąpiły związane z leczeniem zdarzenia niepożądane o ≥3. stopniu nasilenia. Terapia trwała do momentu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych przez chorego zdarzeń niepożądanych.	
<i>Matsubara 2017</i>	Badanie retrospektywne, dwuramienne, wielośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIID;	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność:	Okres obserwacji dla I i II etapu terapii sekwencyjnej wynosił łącznie (mediana) 17,7 (zakres: 3,0; 32,7) mies., 19,0 mies. w grupie ENZ po AA oraz 15,5 mies.	Chorzy na gruczolakoraka gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją choroby (kliniczna, radiograficzna lub stwierdzona na	ENZ: N=47 chorych; AA: N=50 chorych.	ENZ w standardowej dawce i schemacie terapeutycznym.	AA w standardowej dawce i schemacie terapeutycznym.
						Chorzy stosowali leki do momentu	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	**; Punkt końcowy: **.	w grupie AA po ENZ. Biorąc pod uwagę, że autorzy badania podali informację, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), założono, że czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej (mediana) 5,5 mies., natomiast w grupie kontrolnej 6,29 mies.	podstawie zwiększenia stężenia PSA), pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu oraz terapii analogami/antagonistami LHRH, chorzy uprzednio nieleczeni docetakselem, chorzy z obecnością rozległych przerzutów choroby w momencie rozpoczęcia terapii sekwencyjnej AA po ENZ lub ENZ po AA, z początkowym stężeniem PSA ≥ 2 ng/ml w momencie rozpoczęcia terapii ENZ lub AA.		wystąpienia progresji choroby, ocenianej zgodnie z kryteriami PCWG ³⁷ 2 lub PCWG3, po czym następowała zmiana terapii, w grupie ENZ chorzy rozpoczęli stosowanie AA, a w grupie AA zmieniano terapię na ENZ. Redukcja lub modyfikacja dawek następowała na podstawie decyzji badacza u chorych, u których wystąpiła toksyczność podczas przyjmowania dawki standardowej zgodnie z zaplanowanym schematem leczenia.	
<i>Terada 2017</i>	Badanie retrospektywne, dwuramiennie, wielośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> .	Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: *.	Estymacje progresji choroby w badaniu zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres wynoszący około 28 mies. (850 dni). Wnioskowanie takie jest możliwe w oparciu o przedstawione w publikacjach krzywe progresji opracowane metodą Kaplana-Meiera. Założono, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia	Chorzy na gruczolakoraka gruczołu krokowego (potwierdzony w badaniu patologicznym), z progresją choroby, pomimo terapii ADT, nieleczeni uprzednio docetakselem.	ENZ: N=85 chorych; AA: N=113 chorych.	<u>ENZ</u>	<u>AA</u>
						Powyższe leki stosowane były w ramach I etapu terapii sekwencyjnej, następnie chorzy z grupy ENZ rozpoczęli stosowanie AA, a chorzy z grupy AA zmieniali terapię na ENZ.	

³⁷ ang. *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group* – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji (OBS)	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
			<p>progresji choroby (określonej za pomocą PFS), wówczas czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej 126 dni (4,14 mies.), natomiast w grupie kontrolnej 194 dni (6,38 mies.).</p>				
<i>Miyake 2016a</i>	<p>Badanie retrospektywne, dwuramiennie, wieloośrodkowe; Klasyfikacja AOTMiT: IIID; Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	<p>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych): Dobór próby: ****; Porównywalność: **; Punkt końcowy: **.</p>	<p>Biorąc pod uwagę, że autorzy badania podali informację, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), założono, że czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej (mediana) 10,2 mies., natomiast w grupie kontrolnej 12,5 mies.</p>	<p>Chorzy na gruczolakoraka gruczołu krokowego z przerzutami, potwierdzonego w badaniu histologicznym, z progresją choroby pomimo terapii ADT i utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (<50 ng/dl), chorzy niestosujący uprzednio docetakselu.</p>	<p><u>ENZ</u>: N=59 chorych; <u>AA</u>: N=49 chorych.</p>	<p><u>ENZ</u> stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej.</p>	<p><u>AA</u> stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej.</p>
						<p>Chorzy stosowali leki do momentu wystąpienia progresji choroby, po czym następowała zmiana terapii, w grupie ENZ chorzy rozpoczęli stosowanie AA, a w grupie AA zmieniano terapię na ENZ.</p> <p>Modyfikacja dawek leków był dozwolona u chorych, u których wystąpiły związane z leczeniem działania niepożądane ≥ 3. stopnia nasilenia.</p>	

3.8.2. Punkty końcowe

3.8.2.1. Badania eksperymentalne

W badaniu *PREVAIL* uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe (w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa ENZ vs PLC oraz umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego względem wybranego komparatora – octanu abirateronu). Natomiast w badaniu *COU-AA-302* uwzględniono wszystkie punkty końcowe wspólne z badaniem *PREVAIL*, które oceniano w możliwie najbardziej zbliżonym okresie raportowania (porównanie pośrednie ENZ vs AA). W przypadku braku możliwości zestawienia wyników dla zbliżonych okresów obserwacji, porównywano ze sobą wyniki dla bardziej rozbieżnych okresów raportowania, jednak których różnica w okresie obserwacji między grupami ENZ i AA oraz między grupami kontrolnymi nie przekraczała więcej niż 10 mies.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zgony³⁸ – w badaniu *PREVAIL* także w podgrupach;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego – ogółem oraz w podgrupach;
- ⊕ 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). W badaniu *PREVAIL* także za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life 5-Domain Scale* – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia);
- ⊕ progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (rPFS) oraz stężenia PSA (PSA PFS) – ogółem oraz w podgrupach;
- ⊕ odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST, ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych) oraz stężenia PSA;
- ⊕ leczenie przeciwnowotworowe – w badaniu *PREVAIL* także w podgrupach;
- ⊕ powikłania kostne – oceniano tylko w badaniu *PREVAIL* – ogółem oraz w podgrupach;

³⁸ ze względu na fakt, iż analizowana technologia ma na celu wydłużenie przeżycia, punkty końcowe dotyczące zgonów uwzględniono w ocenie skuteczności, poza danymi dotyczącymi zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, które zamieszczono w ocenie bezpieczeństwa

- ⊕ nasilenie bólu – oceniano na podstawie kwestionariusza BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory – Short Form* – kwestionariusz oceny nasilenia bólu) oraz – w badaniu *PREVAIL* – na podstawie podskali PCS (ang. *prostate cancer subscale* – podskala dla raka prostaty kwestionariusza FACT-P) dotyczącej nasilenia bólu kwestionariusza FACT-P;
- ⊕ profil bezpieczeństwa – w badaniu *PREVAIL* także w podgrupach.

W obu badaniach równorzędnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS).

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, z każdego z odnalezionych dokumentów badania *PREVAIL* uwzględniano jedynie najdłuższy okres obserwacji. Wyniki dla pośrednich okresów obserwacji przedstawiano wyłącznie w sytuacji, kiedy były one niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego. Natomiast w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono częstości występowania zdarzeń w zależności od czasu ich wystąpienia od chwili rozpoczęcia leczenia.

W badaniu *PREVAIL*, mediana czasu trwania terapii ENZ wynosiła: 16,6 (zakres: 0,2; 35,6) mies., natomiast PLC 4,6 (zakres: 0,1; 31,7) mies. Według danych z publikacji *Graff 2015*, w podgrupie chorych ≥ 75 lat mediana w grupie ENZ i PLC wynosiła odpowiednio 16,6 i 5,0 mies., natomiast w podgrupie chorych < 75 lat, wynosiła odpowiednio 16,7 i 4,4 mies. U chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuca) na początku badania, zgodnie z danymi z publikacji *Evans 2016* mediana czasu leczenia ENZ i PLC wynosiła odpowiednio 13,9 (IQR: 5,5; 19,0) (dane z publikacji *Alumkal 2017* wskazują na medianę (IQR) wynoszącą u chorych z przerzutami do wątroby w grupie ENZ 9,6 (3,6; 17,6) mies. oraz 3,4 (2,1; 4,4) w grupie PLC, natomiast z przerzutami do płuc: 15,5 (10,6; 20,4) mies. w grupie ENZ oraz 3,9 (2,1; 6,9) mies. w grupie PLC) oraz 3,7 (IQR: 2,1; 6,0) mies., a u chorych bez tych przerzutów – 16,8 (IQR: 10,9; 21,3) mies. w grupie ENZ oraz 4,7 (IQR: 3,0; 10,3) mies. w grupie PLC. W badaniu *COU-AA-302* okres ten u chorych ogółem wynosił (mediana) 13,80 (zakres: 0,3; 29,9) mies. i 8,28 (0,1; 28,1) mies., odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Ze względu na znaczne różnice w okresach leczenia w grupie badanej i kontrolnej w obu badaniach oraz między czasem terapii ENZ i AA, **odstąpiono od**

obliczania parametrów NNT i NNH³⁹. Zgodnie z definicją parametrów NNT i NNH, zawsze należy odnieść uzyskaną wartość do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonemu leczeniu. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia, a nie okres obserwacji.

W przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, w analizie zamieszczano dane z publikacji nadrzędnej – *Beer 2014* lub *Ryan 2013*, komentując ewentualne różnice z innymi wykorzystanymi publikacjami (w przypadku badania *PREVAIL* – publikacje *Alumkal 2017*, *Beer 2017*, *Evans 2016*, *Graff 2015*, *Loriot 2015*, *EMA 2014*, *ChPL Xtandi™*, w przypadku badania *COU-AA-302* – publikacje *Cella 2016*, *Rathkopf 2014*, *Bash 2013*, *EMA 2012*).

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 6) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 7).

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie wymieniono w charakterystykach badań pierwotnych, znajdujących się w załączniku 7.5.1.

³⁹ 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; 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

Tabela 6.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy*

Punkt końcowy			PREVAIL	COU-AA-302
Skuteczność				
Zgony			Oceniano w czasie (mediana) 5,4 mies. (ENZ) i 3,6 mies. (PLC) (data odcięcia: 06.05.2012), 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013) [^] , 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (PLC) (data odcięcia: 15.01.2014) oraz 31 mies. (data odcięcia: 01.06.2014). Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku raportowano w czasie (mediana) 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011) oraz 27,1 mies. (data odcięcia: 22.05.2012). Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku raportowano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).
Czas przeżycia całkowitego (OS)			Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013) [^] , 26,2 mies. (ENZ) i 26,5 mies. (PLC) (data odcięcia: 15.01.2014) oraz 31 mies. (data odcięcia: 01.06.2014).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011) oraz 27,1 mies. (data odcięcia: 22.05.2012).
Jakość życia	Zmiana jakości życia względem wartości początkowych	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P	14,2 mies.	12 mies.
		Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	14,2 mies.	Nie oceniano
	Czas do pogorszenia jakości życia	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P	Oceniano w czasie (mediana) 16,6 mies. (ENZ) i 5,6 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).

Punkt końcowy			PREVAIL	COU-AA-302
		Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	Oceniano w czasie około 22 mies. (data odcięcia: 16.09.2013)**.	Nie oceniano
	Częstość występowania zmian jakości życia	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P	Pogorszenie oceniano w czasie (mediana) 16,6 mies. (ENZ) i 5,6 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013). Poprawę oceniano w czasie 14,2 mies.	Nie oceniano
		Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	14,2 mies.	Nie oceniano
Progresja choroby	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	rPFS	Oceniano w czasie (mediana) 5,4 mies. (ENZ) i 3,6 mies. (PLC) (data odcięcia: 06.05.2012) oraz 22,2 mies. (ENZ) i 22,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).
		PSA PFS	Oceniano w czasie (mediana) 19,4 mies. (ENZ) i 5,5 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).
	Częstość występowania progresji choroby	Oceniana a podstawie badania radiograficznego	Oceniano w czasie (mediana) 5,4 mies. (ENZ) i 3,6 mies. (PLC) (data odcięcia: 06.05.2012)***.	Nie oceniano***
		Oceniana na podstawie stężenia PSA	Oceniano w czasie (mediana) 19,4 mies. (ENZ) i 5,5 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).
Odpowiedź na leczenie	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST)		Oceniano w czasie (mediana) około 22 mies. (data odcięcia: 16.09.2013)**.	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).
	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA		Oceniano w czasie (mediana) około 22 mies. (data odcięcia: 16.09.2013)**.	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).

Punkt końcowy		PREVAIL	COU-AA-302
Leczenie przeciwnowotworowe	Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego	Oceniano w czasie (mediana) 19,8 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013) (leczenie przeciwnowotworowe ogółem) oraz 19,6 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013) (chemioterapia cytotoksyczna).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011) (chemioterapia cytotoksyczna).
	Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego	Oceniano w czasie (mediana) 19,8 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013) oraz 31 mies. (data odcięcia: 01.06.2014) (leczenie przeciwnowotworowe ogółem) oraz 19,6 mies. (ENZ) i 19,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013) (chemioterapia cytotoksyczna) oraz 31 mies. (data odcięcia: 01.06.2014).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011) (chemioterapia cytotoksyczna) oraz 27,1 mies. (data odcięcia: 22.05.2012).
Powikłania kostne	Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego	Oceniano w czasie (mediana) 20,8 mies. (ENZ) i 19,3 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Nie oceniano
	Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego	Oceniano w czasie (mediana) 20,8 mies. (ENZ) i 19,3 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Nie oceniano
Nasilenie bólu	Zmiana nasilenia bólu	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P (podskala PCS dotycząca nasilenia bólu)	Nie oceniano
		Ocena na podstawie kwestionariusza BPI-SF	Nie oceniano
	Czas do zwiększenia nasilenia bólu	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P (podskala PCS dotycząca nasilenia bólu)	Oceniano w czasie (mediana) 16,6 mies. (ENZ) i 5,6 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).

Punkt końcowy		PREVAIL	COU-AA-302
	Ocena na podstawie kwestionariusza BPI-SF	Oceniano w czasie (mediana) około 22 mies. (data odcięcia: 16.09.2013)**.	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).
	Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu	5,8 mies.	Nie oceniano
Bezpieczeństwo			
Profil bezpieczeństwa		Oceniano w czasie (mediana) 17,1 mies. (ENZ) i 5,4 mies. (PLC) (data odcięcia: 16.09.2013).	Oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011).

*wyniki, dla których wykonano porównanie pośrednie zaznaczono pogrubieniem

**w badaniu nie podano dokładnego OBS dla tego punktu końcowego, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych (16.09.2013), przedstawione w publikacji *PREVAIL* (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia (mediana) wynosił 16,6 miesiąca w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie PLC

***mimo, że w obu badaniach oceniano ten punkt końcowy, ze względu na zbyt dużą rozbieżność OBS (>10 mies.) odstąpiono od wykonania porównania pośredniego (w badaniu *COU-AA-302* niniejszy punkt końcowy oceniano w czasie (mediana) 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011))

^dokładny OBS wynosił, mediana (IQR): 22,2 (18,5; 26,7) w grupie ENZ i 22,4 (18,5; 26,4) w grupie PLC (publikacja *Alumkal 2017*)

Tabela 7.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań PREVAIL oraz COU-AA-302

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zgony	PREVAIL	Raportowano zgony ogółem, spowodowane progresją, z innych i nieznanymi przyczynami oraz zgony bez udokumentowanej progresji (ocenianej na podstawie badania radiograficznego). W analizie przedstawiono także zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku.	Im mniejsza częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	Częstość występowania zgonów jest istotnym klinicznym punktem końcowym, świadczącym o skuteczności terapii względem jej wpływu na przeżycie.
	COU-AA-302	W analizie uwzględniono zgony ogółem oraz zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku (ogółem, z powodu istniejącej choroby oraz z innych przyczyn).		
Czas przeżycia całkowitego (OS)	PREVAIL	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 [9], 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 (ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny) około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [24]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest
	COU-AA-302			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
					podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.
Jakość życia	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P	PREVAIL	<p>Kwestionariusz FACT-P jest wielowymiarowym, zwalidowanym narzędziem przeznaczonym do samooceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego. Składa się z 27 głównych pozycji, podzielonych na 4 grupy, oceniających funkcjonowanie chorego w obszarze:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ fizycznym (PWB, ang. <i>physical wellbeing</i>; 7 pozycji, wynik 0-28); ⊗ emocjonalnym (EWB, ang. <i>emotional wellbeing</i>; 6 pozycji, wynik 0-24); ⊗ społeczno-rodzinnym (SFWB, ang. <i>social or family wellbeing</i>; 7 pozycji, wynik 0-28); ⊗ życiu codziennym (FWB, ang. <i>functional wellbeing</i>; 7 pozycji, wynik 0-28), ⊗ uzupełnionych o ocenę dolegliwości związanych z chorobą (PCS, ang. <i>prostate cancer subscale</i>; 12 pozycji, wynik 0-48). <p>W sumie wynik ogółem stanowi sumę z 39 pozycji (PWB, EWB, SFWB, FWB (razem stanowią wynik ogółem dla funkcjonowania, FACT-G, ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>) oraz PCS).</p> <p>Oceniając jakość życia chorych, można również wyliczyć Indeks wyników badania (FACT-TOI, ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index</i>), będący sumą PWB, FWB i PCS.</p> <p>Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4. Punkty są sumowane w obrębie poszczególnych grup oraz dla całego kwestionariusza łącznie. Łączna liczba punktów możliwych do zdobycia zawiera się w zakresie 0-156 (4 punkty x 39 pozycji).</p> <p>W badaniu PREVAIL oceniano zmianę jakości życia względem wartości początkowych, czas do pogorszenia jakości życia oraz częstość występowania pogorszenia lub poprawy jakości życia. Oceny dokonywano na początku badania, w tygodniu 5., 13., a następnie co 12 tygodni aż do zaprzestania stosowania leku.</p>	<p>Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.</p> <p>Im większa częstość występowania poprawy jakości życia, tym większa skuteczność terapii.</p> <p>Im dłuższy czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia, tym skuteczniejsza terapia.</p>	<p>Wynik oceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego za pomocą kwestionariusza FACT-P jest klinicznie istotny.</p> <p>W zależności od źródła, minimalna istotna klinicznie różnica w kwestionariuszu wynosi 2-5 punktów dla części dotyczącej raka gruczołu krokowego oraz 6-13 punktów dla wyniku całkowitego [2].</p> <p>W badaniach PREVAIL i COU-AA-302 zakresy MID (ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica) określono jako 2-3 dla wszystkich podskal oraz jako 6-10 dla wyniku ogółem. Dolną granicę zakresów wskazano jako prawidłową do zastosowania w interpretacji różnic między grupami, natomiast górna granica powinna być stosowana do interpretacji wyników dla poszczególnych chorych z powodu większego błędu pomiaru wyniku dla danego chorego. W obu badaniach do interpretacji wyników wybrano górną granicę ww. zakresów MID.</p>
		COU-AA-302			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			W badaniu <i>COU-AA-302</i> oceniano zmianę jakości życia względem wartości początkowych oraz czas do pogorszenia jakości życia . Oceny dokonywano 1. dnia cyklu (1 cykl trwał 4 tygodnie) 1., 3., 5. i 7., a następnie 1. dnia każdego co trzeciego cyklu oraz w momencie zaprzestania terapii.		
	Ocena na podstawie kwestionariusza EQ-5D	<i>PREVAIL</i>	<p>Kwestionariusz EQ-5D składa się z 5 domen: sprawność fizyczna, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdej domenie odpowiada 1 pytanie. W każdej z domen chory wybiera ocenę spośród następujących: brak problemów, niewielkie problemy, znaczne problemy. Odpowiedzi są następnie przeliczane na punktację. Możliwy do uzyskania wynik dla indeksu użyteczności mieści się w zakresie od -0,594 do 1.</p> <p>Do oceny jakości życia za pomocą EQ-5D wykorzystano także skalę wizualno-analogową (VAS, ang. <i>Visual Analogue Scale</i>), na której chory zaznacza jak się czuje w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 oznacza najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> oceniano zmianę jakości życia względem wartości początkowych, czas do pogorszenia jakości życia oraz częstość występowania poprawy jakości życia. Oceny dokonywano na początku badania, w tygodniu 13., a następnie co 12 tygodni aż do zaprzestania stosowania leku.</p>	<p>Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.</p> <p>Im większa częstość występowania poprawy jakości życia, tym większa skuteczność terapii.</p> <p>Im dłuższy czas do wystąpienia pogorszenia jakości życia, tym skuteczniejsza terapia.</p>	<p>Wynik oceny jakości życia chorych na raka gruczołu krokowego za pomocą kwestionariusza EQ-5D jest klinicznie istotny.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> zakresy MID określono jako 0,04-0,14 dla indeksu użyteczności oraz 7-11 dla oceny VAS. Dolną granicę zakresów wskazano jako prawidłową do zastosowania w interpretacji różnic między grupami, natomiast górna granica powinna być stosowana do interpretacji wyników dla poszczególnych chorych z powodu większego błędu pomiaru wyniku dla danego chorego. W badaniu <i>PREVAIL</i>, do interpretacji wyników wybrano górną granicę ww. zakresów MID.</p>
Progresja choroby	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	Ocena na podstawie badania radiograficznego (rPFS)	<p>rPFS definiowany był jako czas do wystąpienia pierwszych obiektywnych dowodów progresji choroby, ocenionej na podstawie badania radiograficznego (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny oraz badanie izotopowe kości) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w czasie 168 dni od przerwania leczenia).</p> <p>Progresja choroby była określana przy pomocy wytycznych PCWG2 (ocena zajęcia kości) oraz RECIST 1.1. (ocena zajęcia tkanek miękkich). Stwierdzenie progresji choroby w obrębie kości (≥ 2 nowych zmian na izotopowym skanie kości) podczas pierwszej zaplanowanej oceny w 9. tygodniu badania wymagało potwierdzenia w obrazie rentgenowskim dwóch dodatkowych</p>	<p>Im dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby, oceniany na podstawie radiografii, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Im rzadsze występowanie progresji choroby,</p>	<p>Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów [26].</p> <p>W związku z tym rPFS koreluje z istotnym klinicznie punktem końcowym.</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji</p>

Punkt końcowy			Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>nowych zmian po co najmniej 6 kolejnych tygodniach.</p> <p>Stwierdzenie progresji podczas wizyty po 9. tygodniu wymagało utrzymania się dwóch nowych zmian i potwierdzenia ich obecności co najmniej 6 tygodni później. W przypadku progresji choroby na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich nie wymagano kolejnego potwierdzenia zmian.</p> <p>Progresję radiologiczną oceniała zaślepiona, niezależna centralna komisja radiologiczna aż do potwierdzenia co najmniej pierwszych 410 zdarzeń rPFS. Następnie progresję oceniała lokalna komisja radiologiczna. Dalsze obrazowanie nie było wymagane po potwierdzeniu progresji w badaniu radiograficznym. Wyniki badania oceniali niezależni, zaślepieni członkowie komisji oceniającej (po dwie osoby dla oceny tkanek miękkich i zajęcia kości). W przypadku braku porozumienia między 2 niezależnymi osobami oceniającymi tkanki miękkie lub 2 niezależnymi osobami oceniającymi skany kości pod względem występowania lub czasu pojawienia się progresji choroby, ostateczną decyzję podejmowała trzecia niezależna osoba oceniająca.</p> <p>Obrazowanie przeprowadzono podczas skriningu, w tygodniu 9., 17., 25. a następnie co 12 tygodni.</p> <p>W badaniu oceniano czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby.</p>	tym skuteczniejsze leczenie.	<p>choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [24]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami.</p> <p>Progresja PSA (definiowana jako wzrost o co najmniej 25% powyżej punktu początkowego i całkowity wzrost o co najmniej 2 lub 5 ng/ml) wpływa negatywnie na OS, czyli na istotny klinicznie punkt końcowy [13].</p>

Punkt końcowy			Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			COU-AA-302	<p>rPFS definiowany był jako czas do wystąpienia pierwszych obiektywnych dowodów progresji choroby, ocenionej na podstawie badania radiograficznego (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny oraz badanie izotopowe kości) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Progresja choroby była określana przy pomocy zmodyfikowanych wytycznych PCWG2 (ocena zajęcia kości) oraz zmodyfikowanych kryteriów RECIST (ocena zajęcia tkanek miękkich). Stwierdzenie progresji choroby w obrębie kości (≥ 2 nowych zmian na izotopowym skanie kości) podczas oceny przed 12 tygodniem badania wymagało potwierdzenia w obrazie rentgenowskim dwóch dodatkowych nowych zmian. Stwierdzenie progresji podczas wizyty w lub po 12. tygodniu wymagało stwierdzenia obecności ≥ 2 zmian i potwierdzenia ich obecności podczas kolejnych wizyt. Niejednoznaczne wyniki wymagały ponownej oceny za pomocą innych metod obrazowania (tomografia/rezonans).</p> <p>Obrazowanie przeprowadzono co 8 tygodni przez pierwsze 24 tygodnie (6 cykli). Wykonywano także potwierdzające skany kości nowych zmian, aby zminimalizować liczbę fałszywie dodatnich wyników. Dodatkowo, w celu uniknięcia błędu, skany zostały sprawdzone przez niezależnego eksperta, zaślepionego względem przypisanego do chorego leczenia, danymi klinicznymi chorego (dane o objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także klinicznymi danymi laboratoryjnymi, w tym stężeniami PSA) i jego stanem progresji.</p> <p>W badaniu oceniano czas przeżycia wolnego od progresji choroby.</p>		

Punkt końcowy			Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena na podstawie stężenia PSA			PREVAIL	<p>PSA PFS oceniano jako czas od randomizacji do pierwszego momentu stwierdzenia progresji choroby na podstawie stężenia PSA. W obu badaniach oceny dokonywano na podstawie kryteriów PCWG2.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> u chorych z obniżonym stężeniem PSA w 13. tygodniu badania czas wystąpienia progresji PSA był definiowany jako czas potwierdzenia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i całkowitego wzrostu o co najmniej 2 ng/ml powyżej nadiru, który został potwierdzony w czasie ponownego badania po co najmniej 3 tygodniach. Natomiast u chorych, u których nie odnotowano spadku stężenia PSA w 13. tygodniu badania, czas wystąpienia progresji PSA był definiowany jako czas potwierdzenia co najmniej 25% wzrostu stężenia tego antygenu i całkowitego wzrostu o co najmniej 2 ng/ml powyżej wartości początkowej, który został ponownie potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach.</p> <p>Oceny stężenia PSA w badaniu <i>PREVAIL</i> dokonywano lokalnie, podczas skriningu, w dniu 1. badania, w tygodniu 13., 17., 21., 25., a następnie co 12 tygodni oraz podczas wizyt w ramach oceny bezpieczeństwa.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> oraz <i>COU-AA-302</i> oceniano czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby.</p>	<p>Im późniejsze wystąpienie progresji PSA, tym skuteczniejsze leczenie. Im rzadsze występowanie progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	
			COU-AA-302			
Odpowiedź na leczenie	Ocena na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST)		PREVAIL	<p>Odpowiedź na leczenie określano na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Najlepsza całkowita odpowiedź tkanek miękkich była określana przy pomocy kryteriów RECIST (w badaniu <i>PREVAIL</i> w wersji 1.1.). Odpowiedź na leczenie określano tylko u chorych z możliwymi do zmierzenia podczas badania skriningowego zmienionymi chorobowo tkankami miękkimi (tj. u chorych, u których na podstawie kryteriów RECIST</p>	<p>Wystąpienie odpowiedzi tkanek miękkich na leczenie świadczy o skuteczności leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji odnośnie istotności klinicznej odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich w leczeniu mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego. Jednakże można podejrzewać, że punkt ten koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi,</p>
			COU-AA-302			

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena na podstawie stężenia PSA			wykryto co najmniej jedną zmianę podczas badania skriningowego). W badaniu <i>PREVAIL</i> definiowana była jako liczba chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na podstawie oceny zajęcia tkanek miękkich wraz z odpowiedzią całkowitą lub częściową. Na podstawie kryteriów RECIST chorych klasyfikowano do jednej z następujących grup: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby, niemożliwe do oceny i odpowiedź obiektywna (całkowita lub częściowa). W badaniu <i>PREVAIL</i> oraz <i>COU-AA-302</i> oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie .		ponieważ im mniejszy obszar jest objęty nowotworem (np. tylko gruczoł krokowy), tym większe szanse wyleczenia, a więc dłuższy czas przeżycia [17]. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
		<i>PREVAIL</i>	Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie stężenia PSA definiowana była jako redukcja stężenia PSA względem wartości na początku badania do najniższej wartości odnotowanej w trakcie badania, o co najmniej 50% lub o 90% potwierdzony po co najmniej 3 tygodniach. Oceny dokonywano u chorych z wynikiem na początku badania i co najmniej 1 wynikiem w trakcie trwania badania. W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie .	Im większa częstość występowania spadku stężenia PSA, tym większa skuteczność leczenia.	Progresja PSA wpływa negatywnie na OS. Jest więc prawdopodobne, że redukcja stężenia PSA może poprawiać rokowanie chorych [13]. W związku z tym redukcja stężenia PSA może wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS. Nie znaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od stopnia nasilenia choroby lub czasu leczenia.
		<i>COU-AA-302</i>	Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie stężenia PSA definiowana była jako redukcja stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50%, zgodnie z kryteriami PCWG2. W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie .		
Leczenie przeciwnowotworowe	<i>PREVAIL</i>	Leczenie przeciwnowotworowe obejmowało terapię cytotoksyczną lub hormonalną.	W badaniu <i>PREVAIL</i> chemioterapia cytotoksyczna definiowana była jako stosowanie któregośkolwiek z wymienionych leków: docetaksel, kabazytaksel, mitoksantron, estramustyna, cisplatyna, karboplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, mitomycyna, irynotekan, 5-fluorouracyl, gemcytabina i etopozyd. Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej określono jako czas od	Im dłuższy czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego oraz im mniejsza częstość stosowania terapii przeciwnowo-	Czas do rozpoczęcia chemioterapii stanowi wyznacznik progresji mCRPC [56]. W związku z czym, podobnie jak częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego, koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Nie znaleziono informacji jaką
	<i>COU-AA-302</i>				

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<p>randomizacji do rozpoczęcia terapii cytotoksycznej.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> oceniano czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (w tym chemioterapii cytotoksycznej) oraz częstość jego stosowania, natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> oceniano czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej oraz częstość jej stosowania.</p>	<p>tworowej, tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od stopnia nasilenia choroby lub czasu leczenia.</p>
Powikłania kostne		<i>PREVAIL</i>	<p>Powikłanie kostne definiowano jako napromienianie lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości, patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego.</p> <p>W badaniu oceniano czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz częstość ich występowania.</p>	<p>Im późniejsze wystąpienie pierwszego powikłania kostnego, tym skuteczniejsze leczenie. Im rzadsze występowanie powikłań kostnych, tym skuteczniejsza terapia.</p>	<p>Powikłania kostne u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego wiążą się ze złym rokowaniem [23] w związku z czym wpływają na istotne klinicznie punkty końcowe.</p> <p>Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz ryzyko wystąpienia pierwszego lub kolejnego powikłania kostnego są istotne klinicznie, jeśli redukcja parametru HR wynosi co najmniej 20% [10].</p>
Nasilenie bólu	Ocena na podstawie kwestionariusza FACT-P (podskala PCS dotycząca nasilenia bólu)	<i>PREVAIL</i>	<p>Podskala PCS dotycząca nasilenia bólu kwestionariusza FACT-P jest podskalą umożliwiającą ocenę nasilenia bólu związanego z chorobą. Obejmuje 4 pozycje. Każdy element kwestionariusza jest oceniany w skali 0-4, a możliwy do uzyskania wynik mieści się w zakresie 0-16.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę nasilenia bólu względem wartości początkowych oraz czas do zwiększenia nasilenia bólu. Oceny dokonywano na początku badania, w tygodniu 5., 13., a następnie co 12 tygodni aż do zaprzestania stosowania leku.</p>	<p>Im wyższy wynik, tym lepszy stan zdrowia i mniejsze nasilenie bólu. Im dłuższy czas do wystąpienia zwiększenia nasilenia bólu, tym skuteczniejsza terapia.</p>	<p>Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [16], w związku z tym można wnioskować, że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> zakres MID określono jako 1-2. Dolną granicę zakresów wskazano jako prawidłową do zastosowania w interpretacji różnic między grupami, natomiast górna granica powinna być stosowana do interpretacji wyników dla poszczególnych chorych z powodu większego błędu pomiaru wyniku dla danego chorego. Do interpretacji wyników w badaniu</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ocena na podstawie kwestionariusza BPI-SF	PREVAIL	<p>Kwestionariusz BPI-SF stanowi zwalidowane narzędzie do samodzielnej oceny nasilenia bólu i jego wpływu na codzienną aktywność. Kwestionariusz ten ocenia ból w momencie kiedy jego nasilenie jest największe, średnie, najmniejsze oraz umożliwia ocenę nasilenia bólu w chwili obecnej (np. pytanie nr 3. ocenia największe nasilenie bólu w ciągu 24 godzin). Nasilenie bólu ocenia się w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najsilniejszy ból możliwy do wyobrażenia. Wynik ogółem wylicza się jako średnią sumę z 4 powyższych kategorii nasilenia bólu.</p> <p>Kwestionariusz BPI-SF mierzy również wpływ bólu na 7 codziennych czynności (ból wpływający na funkcjonowanie w życiu codziennym), tj.: ogólna aktywność, chodzenie, praca, nastrój, radość z życia, relacje z innymi oraz sen. Poszczególne elementy ocenia się w skali 0-10 (0 oznacza brak wpływu, 10 – całkowity wpływ). Wynik jest obliczany jako średnia z siedmiu elementów tylko wtedy, gdy więcej niż 50% (lub cztery z siedmiu) wszystkich elementów zostało ocenionych podczas wypełniania danego kwestionariusza.</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> oceniano zmianę nasilenia bólu względem wartości początkowych oraz czas do zwiększenia nasilenia bólu. Oceny dokonywano w momencie skriningu, na początku badania oraz w tygodniu 13. i 25.</p> <p>W badaniu <i>COU-AA-302</i> oceniano czas do zwiększenia nasilenia bólu. Oceny dokonywano w momencie skriningu (≤ 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku), 1. dnia każdego cyklu (1 cykl trwa 4 tygodnie) oraz w momencie zaprzestania terapii.</p>	<p>Im niższy wynik, tym lepszy stan zdrowia i mniejsze nasilenie bólu. Im dłuższy czas do wystąpienia zwiększenia nasilenia bólu, tym skuteczniejsza terapia.</p>	wybrano górną granicę ww. zakresów MID.
	COU-AA-302			<p>Zmniejszenie nasilenia bólu wpływa pozytywnie na przeżycie chorych na nowotwory [16], w związku z tym można wnioskować, że parametr ten wpływa na punkty końcowe istotne klinicznie.</p> <p>MID dla nasilenia bólu zdefiniowano jako wzrost o $\geq 30\%$ nasilenia bólu względem wartości początkowych dla wszystkich składowych kwestionariusz BPI-SF, oprócz bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym, dla którego MID wynosi wzrost o $\geq 50\%$ SD (ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe) nasilenia bólu względem wartości początkowych*. W badaniu <i>COU-AA-302</i> zaznaczono ponadto, iż wzrost o $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$ musi być odnotowany w dwóch kolejnych pomiarach, w odstępie co najmniej czterech tygodni, bez jednoczesnego odnotowania zmniejszenia wyniku w skali WHO (ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia) dotyczącego stosowania leków przeciwbólowych.</p>
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	PREVAIL	Oceny bezpieczeństwa dokonywano na podstawie występowania zdarzeń niepożądanych, oceny parametrów laboratoryjnych, oznak życia, badania fizykalnego oraz elektrokardiografii (w badaniu <i>COU-AA-302</i> także jednocześnie stosowanych terapii	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu
	COU-AA-302			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>i procedur).</p> <p>W badaniu <i>PREVAIL</i> bezpieczeństwo oceniano od momentu podpisania przez chorego formularza świadomej zgody (ciężkie zdarzenia niepożądane) lub od przyjęcia pierwszej dawki leku (zdarzenia niepożądane), podczas każdej wizyty w badaniu aż do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku lub do momentu rozpoczęcia innej terapii – w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze.</p> <p>W badaniu <i>COU-AA-302</i> bezpieczeństwo oceniano od badania skringowego, podczas każdej wizyty w badaniu, w momencie zaprzestania leczenia i na ostatniej wizycie w badaniu aż 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p>Wszystkie zdarzenia niepożądane kodowano według systemu MedDRA (ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)).</p> <p>W badaniach wyróżniono także osobną kategorię – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Zgodnie z definicją CIOMS (ang. <i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> – Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych) są to zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla danego leku, bądź klasy leków, które zgodnie z opinią sponsora, mogą wymagać dokładnego monitorowania. Zdarzenia te mogą być ciężkie, bądź nie i mogą obejmować zdarzenia, które mogą być potencjalnymi prekursorami lub prodromami dla poważniejszych schorzeń u osób podatnych. Zdarzenia takie należy opisać w protokole lub jego poprawkach, a instrukcje dla badaczy powinny zawierać informacje o tym, w jaki sposób i kiedy należy je zgłaszać sponsorowi [7].</p> <p>Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie 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</p>	<p>proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>nasilenia [5]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; ⊗ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; ⊗ możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; ⊗ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; ⊗ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych) Narodowego Instytutu Onkologicznego (NCI, ang. <i>National Cancer Institute</i>) wersja 4.0 (w badaniu <i>PREVAIL</i>) / 3.0 (w badaniu <i>COU-AA-302</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <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 przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊗ 5 - śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊗ umiarkowane; ⊗ łagodne. 		

*w badaniu *PREVAIL* jako MID podano także zmianę nasilenia o ≥ 2 -punkty, jednakże określono, że punkty końcowe oceniane według tej wartości zostały wykorzystane jedynie w analizie wrażliwości przeprowadzonej *post-hoc*, wyników tych nie uwzględniono w niniejszym raporcie

3.8.2.2. Badania obserwacyjne

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe pochodzące z badań *Miyake 2016* oraz *Salem 2017*:

- ⊗ zgony⁴⁰ (na podstawie badania *Miyake 2016*);
- ⊗ wskaźnik przeżycia całkowitego, 12- i 24-miesięczny (OS; na podstawie badania *Miyake 2016*);
- ⊗ jakość życia oceniana za pomocą skali ESAS (ang. *Edmonton Symptom Assessment System* – System Oceny Objawów Edmingtona; na podstawie badania *Salem 2017*);
- ⊗ progresja choroby oceniana na podstawie oraz stężenia PSA (PSA PFS; na podstawie badania *Miyake 2016*);
- ⊗ odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie stężenia PSA (na podstawie badania *Miyake 2016*);
- ⊗ leczenie przeciwnowotworowe (na podstawie badania *Miyake 2016*);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (na podstawie badania *Miyake 2016*).

W badaniu *Miyake 2016* mediana okresu obserwacji wynosiła 8,6 (zakres: 1,0; 16,8) miesięcy. Natomiast w badaniu *Salem 2017* przedstawiono wyniki jedynie dla maksymalnego okresu obserwacji, tj. dla 12 miesięcy.

Autorzy publikacji *Miyake 2016* nie podali informacji na temat czasu trwania leczenia ENZ i AA. Z kolei, w badaniu *Salem 2017*, czas ten wynosił (mediana) 12 (IQR: 7; 18) mies. w grupie ENZ oraz 10 (IQR: 6; 16) mies. w grupie AA. W związku z powyższym, podobnie jak w przypadku badań *PREVAIL* i *COU-AA-302* **odstąpiono od obliczania wartości NNT/NNH**, gdyż jak wspomniano powyżej, zgodnie z ich definicją główne znaczenie dla ich interpretacji ma czas leczenia, natomiast nie okres obserwacji.

Tabela 8 przedstawia definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy. W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie

⁴⁰ ze względu na fakt, iż analizowana technologia ma na celu wydłużenie przeżycia, punkty końcowe dotyczące zgonów uwzględniono w ocenie skuteczności, poza danymi dotyczącymi zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, które zamieszczono w ocenie bezpieczeństwa

istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie wymieniono w charakterystykach badań pierwotnych, znajdujących się w załączniku 7.5.2.

Do analizy włączono także trzy badania obserwacyjne (*Miyake 2016a*, *Matsubara 2017* oraz *Terada 2017*), w których chorzy stosowali terapię sekwencyjną: ENZ po niepowodzeniu leczenia AA lub AA po niepowodzeniu terapii ENZ. **Uwzględnione wyniki obejmowały wyłącznie okres po zastosowaniu I etapu terapii sekwencyjnej, tj. umożliwiające bezpośrednie porównanie ENZ lub AA.** Do analizy włączono następujące punkty końcowe:

- ⊕ czas przeżycia wolnego od progresji choroby⁴¹ oceniany na podstawie stężenia PSA (PSA PFS; w badaniach *Miyake 2016a* oraz *Terada 2017*) oraz na podstawie badania radiograficznego (rPFS) i stężenia PSA (złożony punkt końcowy – badanie *Matsubara 2017*);
- ⊕ częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA (wszystkie badania).

Pomiaru stężenia PSA w badaniu *Miyake 2016a* dokonywano przed rozpoczęciem terapii oraz po jej rozpoczęciu, co 4 do 6 tygodni. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie stężenia PSA definiowano jako czas od momentu rozpoczęcia terapii do wystąpienia progresji choroby, ocenianej na podstawie stężenia PSA, według kryteriów PCWG2 [18]. Kryteriami PCWG2 posłużono się także w badaniu *Terada 2017*, w którym progresję choroby określono jako wzrost stężenia PSA >25% względem wartości początkowych lub nadiru PSA po zastosowaniu ENZ lub AA.

Z kolei, w badaniu *Matsubara 2017* czas przeżycia wolnego od progresji choroby definiowano jako czas od momentu rozpoczęcia terapii do wystąpienia progresji choroby określanej na podstawie badania radiograficznego lub stężenia PSA według kryteriów PCWG2 lub 3 oraz na podstawie objawów choroby. Pomiaru stężenia PSA dokonywano na początku badania oraz co najmniej raz w miesiącu. Obrazowanie (w tym tomografię

⁴¹ przedstawienie w analizie wyników dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla I etapu leczenia miało wyłącznie charakter poglądowy, ze względu na nieuwzględnienie horyzontu czasowego dla I etapu leczenia, a wyłącznie dla całego badania (I i II etapu)

komputerową, z lub bez skanu kości) wykonywano natomiast na początku badania oraz co 3 miesiące lub zgodnie z decyzją badacza.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA definiowano w badaniu *Miyake 2016a* oraz *Matsubara 2017* jako redukcję stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50% niezwłocznie przed zastosowaniem każdego z leków w ramach II etapu leczenia. W badaniu *Terada 2017* oceniano redukcję stężenia PSA względem wartości początkowych o >50%.

Kierunek zmian oraz istotność kliniczna ocenianych parametrów była analogiczna jak dla tych samych punktów końcowych ocenianych w badaniach RCT oraz badaniach obserwacyjnych *Miyake 2016* oraz *Salem 2017*, które zamieszczono w tabelach (Tabela 7 i Tabela 8).

Mediana okresu raportowania dla całego czasu trwania badania *Matsubara 2017* wynosiła 17,7 (zakres: 3,0; 32,7) mies. (19,0 mies. w grupie ENZ i 15,5 mies. w grupie AA). Estymacje progresji choroby w badaniu *Terada 2017* zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres wynoszący około 28 mies. (850 dni). Wnioskowanie takie jest możliwe w oparciu o przedstawione w publikacjach krzywe progresji opracowane metodą Kaplana-Meiera.

Natomiast, we wszystkich trzech badaniach (*Miyake 2016a*, *Matsubara 2017* oraz *Terada 2017*) autorzy nie przedstawili wprost danych dotyczących czasu raportowania wyników dla I etapu terapii sekwencyjnej. W publikacjach *Miyake 2016a* i *Matsubara 2017* podano informację, że chorzy stosowali terapię ENZ lub AA aż do wystąpienia progresji choroby, po której następowała zmiana leku odpowiednio na AA lub ENZ. Należy przypuszczać, iż w badaniu *Terada 2017* zaprzestanie I etapu leczenia także nastąpiło po progresji choroby, gdyż jest to najczęstsza przyczyna (prócz zagrażających zdrowiu chorego działań niepożądanych) przerwania terapii. W związku z powyższym można uznać, iż moment, w którym wystąpiła progresja choroby, określony przez PFS, jest jednoznaczny z okresem terapii danym lekiem. Ponadto, ponieważ po progresji choroby następowała natychmiastowa zmiana terapii, należy także uznać, iż czas leczenia ENZ lub AA w I etapie jest równy okresowi obserwacji dla I etapu terapii. Wynosił on (mediana) w badaniu *Matsubara 2017*: 5,50 mies. w grupie ENZ i 6,29 mies. w grupie AA, w badaniu *Terada 2017*: 4,14 mies. w grupie ENZ i 6,38 mies. w grupie AA, a w badaniu *Miyake 2016a*: 10,2 mies. w

grupie badanej i 12,5 mies. w grupie kontrolnej. **Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji między grupami, odstąpiono od obliczeń NNT/NNH.**

Wnioski z analizy skuteczności przeprowadzonej na podstawie badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż przyjęty okres obserwacji jest oparty na założeniach.

Tabela 8.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań Miyake 2016 oraz Salem 2017

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zgony	Miyake 2016	W badaniu oceniano częstość występowania zgonów .	Im mniejsza częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	Częstość występowania zgonów jest istotnym klinicznie punktem końcowym, świadczącym o skuteczności terapii względem jej wpływu na przeżycie.
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)	Miyake 2016	W badaniu oceniano wskaźnik przeżycia całkowitego dla 12 i 24 miesięcy .	Im więcej chorych z dłuższym czasem przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas przeżycia całkowitego jest jednym z najbardziej znaczących punktów końcowych w badaniach RCT, dotyczących chorób nowotworowych [9], 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) [24]. 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.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Jakość życia	Ocena na podstawie skali ESAS	Salem 2017	<p>Skala ESAS jest zwalidowanym narzędziem służącym ocenie jakości życia chorych na nowotwory. Zawiera 9 pytań pozwalających ocenić objawy powszechnie występujące u chorych z zaawansowanym nowotworem, tj.: objawy fizyczne (ból, zmęczenie, nudności, senność, utrata łaknienia, samopoczucie, duszność) oraz psychiczne (depresja i lęk). Każdą z kategorii ocenia się w skali od 0 do 10, przy czym wyższy wynik oznacza większe obciążenie chorobą.</p> <p>Zastosowanie ma również skala kategoryzująca nasilenie każdego objawu: brak (wynik 0), łagodne (1-3), umiarkowane (4-6) lub ciężkie (7-10) nasilenie objawów.</p> <p>Większość chorych wypełniła elektroniczną wersję skali ESAS (iPad), podczas gdy niektórzy chorzy wypełnili formularze papierowe podczas rutynowych wizyt klinicznych w ośrodku.</p> <p>Oceny dokonywano na początku badania oraz około 3 (±1) miesiące aż do 12. miesiąca badania.</p> <p>O harmonogramie wizyt w badaniu decydował lekarz prowadzący (onkolog, radiolog onkologiczny i/lub urolog) w ramach rutynowej praktyki klinicznej. W przypadku chorych, u których wystąpiła progresja choroby (lub zgon) w trakcie okresu obserwacji, uwzględniono jedynie dane zebrane przed tym zdarzeniem.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę jakości życia, częstość występowania minimalnej klinicznie istotnej zmiany, pogorszenia wyniku lub brak zmian jakości życia oraz częstość występowania zmęczenia (zmęczenie definiowano jako wynik <7 punktów w skali ESAS dla tego punktu końcowego; skrajne zmęczenie określani jako ≥7 punktów).</p>	Im niższy wynik w skali ESAS, tym większa jakość życia.	<p>Jakość życia stanowi klinicznie istotny punkt końcowy.</p> <p>Według autorów badania <i>Salem 2017</i>, minimalna klinicznie istotna różnica, odzwierciedlająca wywołane leczeniem zmiany, które uważa się za istotne dla chorego, została zdefiniowana jako zmiana o co najmniej 1 punkt względem wartości początkowych.</p> <p>Chorzy, u których zmiana wynosiła mniej niż 1 punkt względem wartości początkowych podczas każdej oceny, zostali uznani za będących w stanie stabilnym.</p>

Punkt końcowy			Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Progresja choroby	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	Ocena na podstawie stężenia PSA	Miyake 2016	Pomiaru stężenia PSA dokonywano przed rozpoczęciem terapii oraz po jej rozpoczęciu, co 4 do 6 tygodni. W badaniu oceniano czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby .	Im późniejsze wystąpienie progresji PSA, tym skuteczniejsze leczenie. Im rzadsze występowanie progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [24]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami. 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 [13].
Odpowiedź na leczenie	Ocena na podstawie stężenia PSA		Miyake 2016	Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie stężenia PSA definiowana była jako redukcja stężenia PSA względem wartości na początku badania o co najmniej 50%. Pomiaru stężenia PSA dokonywano przed rozpoczęciem terapii oraz po jej rozpoczęciu, co 4 do 6 tygodni. W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie .	Im większa częstość występowania spadku stężenia PSA, tym większa skuteczność leczenia.	Progresja PSA wpływa negatywnie na OS. Jest więc prawdopodobne, że redukcja stężenia PSA może poprawiać rokowanie chorych [13]. W związku z tym redukcja stężenia PSA może wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest OS. Nie znaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od stopnia nasilenia choroby lub czasu leczenia.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Leczenie przeciwnowotworowe	Miyake 2016	W badaniu oceniano częstość stosowania docetakselu .	Im mniejsza częstość stosowania terapii przeciwnowotworowej, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas do rozpoczęcia chemioterapii jest istotny klinicznie, gdyż stanowi wyznacznik progresji mCRPC [56]. W opinii analityków, istotnym klinicznie jest także częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego. Nie znaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy prawdopodobnie od wielu czynników, m.in. od stopnia nasilenia choroby lub czasu leczenia.
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	Miyake 2016	Zdarzenia niepożądane analizowano na podstawie CTCAE NCI w wersji 4.0. Oceny stanu chorego dokonywano przed rozpoczęciem terapii oraz po jej rozpoczęciu, co 4 do 6 tygodni. Definicje stosowane w analizie bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli (Tabela 7).	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [5]

3.8.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania ENZ względem AA, w tym badań na podstawie których możliwe było wykonanie porównania pośredniego, oceniono według zaleceń GRADE [11].

W metodyce badania *PREVAIL* nie odnotowano żadnych poważnych ograniczeń. Jest to badanie randomizowane i podwójnie zaślepienie. Utrata chorych została udokumentowana oraz raportowane były wszystkie założone w analizie punkty końcowe, nie zaobserwowano także błędów związanych z kwalifikacją chorych do badania. W związku z powyższym jakość danych z powyższego badania należy ocenić jako wysoką. Jedyne, w przypadku wyników przedstawionych dla okresu obserwacji równego 31 mies. (data odcięcia 01.06.2014 r.) z publikacji *Beer 2017*, czy ChPL Xtandi™, jakość danych należy obniżyć do średniej, ponieważ analiza ta obejmuje 5-miesięczny etap otwarty badania, w którym 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (przejście do grupy ENZ nastąpiło 01.01.2014 r.).

Pomimo stosunkowo wysokiej jakości badań randomizowanych *PREVAIL* i *COU-AA-302*, ze względu na konieczność wykonania porównania pośredniego, konieczne było obniżenie oceny jakości danych (szczegóły oceny homogeniczności znajdują się w rozdziale 3.8.4). Jakość danych dla porównania pośredniego częstości występowania zgonów (poza zgonami, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku), czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie badania radiograficznego, częstości występowania odpowiedzi na leczenie oraz czasu do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF oceniono więc jako średnią ze względu na spójność w definicjach oraz czasie raportowania punktów końcowych. Z kolei, 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.

Badania *Salem 2017* i *Miyake 2016* to badania obserwacyjne, bez poważnych ograniczeń do metodyki. Jakość danych z nich pochodzących oceniono jako niską.

Z kolei, jakość danych pochodzących z badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* oceniono na bardzo niską. Są to badania obserwacyjne, retrospektywne, dotyczące zastosowania u chorych terapii sekwencyjnej ENZ/AA. Ze względu na wykorzystanie w analizie danych tylko dla I etapu leczenia oraz brak przedstawionego

okresu obserwacji w badaniach, a przez to analizę wyników w postaci zestawienia danych, zdecydowano na obniżenie jakości informacji z powyższych badań do bardzo niskiej.

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (częstość występowania zgonów, czas przeżycia całkowitego, ocena 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.

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

3.8.4. Ocena homogeniczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane dla wnioskowanej interwencji – *PREVAIL* oraz jedno badanie dla komparatora – *COU-AA-302*, na podstawie których możliwe będzie wykonanie pośredniego porównania interwencji badanej: ENZ względem wybranego komparatora: AA. Ocenę homogeniczności wykonano poddając szczegółowej ocenie dane demograficzne, interwencje, komparatory, punkty końcowe oraz metodyki ww. badań.

Homogeniczność zestawionych badań oceniono jako średnią. Nie odnotowano znaczących statystycznie różnic w przypadku większości wspólnych parametrów demograficznych, można więc wnioskować, iż zestawiane populacje chorych są homogeniczne. Jedyne dane demograficzne, dla których homogeniczność określono jako niską była wartość stężenia PSA w grupach badanych. Należy jednak zwrócić uwagę, iż w obu badaniach brali udział chorzy z progresją CRPC, ocenianą zgodnie z kryteriami włączenia, m.in. na podstawie stężenia PSA.

Wspólna referencja, przez którą przeprowadzono porównanie pośrednie nie jest całkowicie spójna, dlatego homogeniczność oceniono jako średnią. W badaniu *PREVAIL* stosowano PLC oraz dopuszczano stosowanie steroidów, w maksymalnej dawce stanowiącej ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień (na początku badania kortykosteroidy >7 dni stosowało 35 (4,0%) chorych z grupy ENZ oraz 36 (4,3%) chorych z grupy PLC). Z kolei, w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy stosowali prednizon (lub prednizolon w państwach

europejskich) w dawce 5 mg, dwa razy na dobę. Ponadto, stosowana terapia paliatywna różniła się nieco między grupami – w badaniu *PREVAIL* dopuszczano stosowanie radioterapii paliatywnej, która była zabroniona w badaniu *COU-AA-302*.

Część punktów końcowych nieznacznie różniła się definicją lub okresem raportowania między badaniami, w takich przypadkach obniżono homogeniczność punktów końcowych do oceny średniej. Co istotne, dla pierwszorzędowych punktów końcowych (OS, rPFS), homogeniczność oceniono jako wysoką.

Pomimo, że w obydwu badaniach zastosowano randomizację blokową, homogeniczność została obniżona (do średniej) ze względu na odmienne parametry służące stratyfikacji i różnice w liczbie ośrodków badawczych. Homogeniczność pozostałych parametrów określających metodykę oceniono jako wysoką.

Biorąc pod uwagę fakt, że analizowane badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie, populacje były w większości ocenianych punktów homogeniczne, a definicje punktów końcowych spójne, należy uznać, iż wykonanie porównania pośredniego na ich podstawie obarczone jest niskim ryzykiem błędu.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań PREVAIL i COU-AA-302

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ⁴⁴⁴		
		PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne	
		ENZ	PLC	AA	PLC					
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	872	845	546	542	n/d	n/d	Średnia	Średnia	
	Mężczyźni, n ⁴³ (%)	872 (100,0)	845 (100,0)	546 (100,0)	542 (100,0)	0,00 (-0,003; 0,003)	0,00 (-0,003; 0,003)	Wysoka	Wysoka	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	71,3 (8,51)	71,2 (8,42)	70,5 (8,80)	70,1 (8,72)	0,80 (-0,13; 1,73)	1,10 (0,17; 2,03)	Wysoka	Średnia	
	Wiek, n (%)	<65 lat	179 (20,5)	179 (21,2)	135 (24,7)	155 (28;6)	-0,04 (-0,09; 0,003)	-0,07 (-0,12; -0,03)	Wysoka	Średnia
		65-74 lat	376 (43,1)	374 (44,3)	226 (41,4)	222 (41;0)	0,02 (-0,04; 0,07)	0,03 (-0,02; 0,09)	Wysoka	Wysoka
		≥75 lat	317 (36,4)	292 (34,6)	185 (33,9)	165 (30;4)	0,02 (-0,03; 0,08)	0,04 (-0,01; 0,09)	Wysoka	Wysoka
	Rasa, n (%)	Biała	669 (76,7)	655 (77,5)	520 (95,4)	510 (94;4)	-0,19 (-0,22; -0,15)	-0,15 (-0,19; -0,12)	Średnia	Średnia
		Czarna*	21 (2,4)	13 (1,5)	15 (2,8)	13 (2;4)	-0,003 (-0,02; 0,01)	-0,01 (-0,02; 0,01)	Wysoka	Wysoka
		Azjatycka	85 (9,7)	82 (9,7)	4 (0,7)	9 (1;7)	0,09 (0,07; 0,11)	0,08 (0,06; 0,10)	Średnia	Średnia

⁴² RD, ang. *risk difference* – różnica ryzyka; MD, ang. *mean difference* – różnica średnich; CI, ang. *confidence interval* – przedział ufności

⁴³ liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ^{AAA}	
		PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		ENZ	PLC	AA	PLC				
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	16 (1,8)	22 (2,6)	25 (4,6)	24 (4;5)	-0,03 (-0,05; -0,01)	-0,02 (-0,04; 0,002)	Średnia	Wysoka
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	784 (89,9)	743 (87,9)	520 (95,4)	515 (95;5)	-0,05 (-0,08; -0,03)	-0,07 (-0,10; -0,04)	Średnia	Średnia
Stan sprawności w skali ECOG ⁴⁴ , n (%)	0 pkt	584 (67,0)	585 (69,2)	416 (76,2)	414 (76,7) / N=540	-0,09 (-0,14; -0,04)	-0,07 (-0,12; -0,03)	Średnia	Średnia
	1 pkt	288 (33,0)	260 (30,8)	130 (23,8)	126 (23,3) / N=540	0,09 (0,04; 0,14)	0,07 (0,03; 0,12)	Średnia	Średnia
Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, n (%)	≤7 pkt	414 (49,4) / N=838	385 (47,6) / N=808	225 (46,1) / N=488	254 (50;0) / N=508	0,03 (-0,02; 0,09)	-0,02 (-0,08; 0,03)	Wysoka	Wysoka
	≥8 pkt	424 (50,6) / N=838	423 (52,4) / N=808	263 (53,9) / N=488	254 (50;0) / N=508	-0,03 (-0,09; 0,02)	0,02 (-0,03; 0,08)	Wysoka	Wysoka
Umiejscowienie przerzutów, n (%)**	Kości	741 (85,0)	690 (81,7)	452 (83,4) / N=542	432 (80;0) / N=540	0,02 (-0,02; 0,06)	0,02 (-0,03; 0,06)	Wysoka	Wysoka
	Tkanki miękkie lub węzły chłonne	515 (59,1)	507 (60,0)	267 (49,3) / N=542	271 (50,2) / N=540	0,10 (0,04; 0,15)	0,10 (0,04; 0,15)	Średnia	Średnia
	Wątroba i płuca	98 (11,2)	106 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,11 (0,09; 0,13)	0,13 (0,10; 0,15)	Średnia	Średnia
Liczba przerzutów do kości, n (%)	>10***	285 (32,7)	272 (32,2)	264 (48,7) / N=542	253 (46;9)	-0,16 (-0,21; -0,11)	-0,14 (-0,20; -0,09)	Średnia	Średnia

⁴⁴ ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ^{^^^}	
		PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		ENZ	PLC	AA	PLC				
Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)	Radioterapia	392 (45,0)	380 (45,0)	283 (52,0) / N=544	303 (55;9)	-0,07 (-0,12; -0,02)	-0,11 (-0,16; -0,06)	Średnia	Średnia
	Zabieg chirurgiczny	453 (51,9)	419 (49,6)	256 (47,1) / N=544	244 (45;0)	0,05 (-0,005; 0,10)	0,05 (-0,01; 0,10)	Wysoka	Wysoka
Stężenie PSA, mediana (zakres) [µg/l]		54,1 (0,1; 3182,0) / N=872	44,2 (0,3; 3637,0) / N=844	42,0 (0,0; 3927,4)	37,7 (0,7; 6606,4) / N=539	12,1 (n/d) ^{^^}	6,5 (n/d) ^{^^}	Niska	Średnia
Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (zakres) [U/l] [^]		94,0 (34,0; 4485,0)	86,0 (27,0; 2350,0)	93,0 (32; 1927)	90,0 (21; 3056) / N=539	1,0 (n/d) ^{^^}	4,0 (n/d) ^{^^}	Wysoka	Wysoka
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, mediana (zakres) [U/l]		185,0 (52,0; 1861,0) / N=871	185,0 (67,0; 2321,0) / N=844	187,0 (60; 871) / N=543	184,0 (87; 781) / N=536	2,0 (n/d) ^{^^}	1,0 (n/d) ^{^^}	Wysoka	Wysoka
Ocena jakości życia wg kwestionariusza FACT-P, średnia (SD)	Wynik ogółem	119,6 (17,8)	119,4 (17,9)	122,1 (17,0) / N=527	122,6 (17,7) / N=526	-2,50 (-4,37; -0,63)	-3,20 (-5,14; -1,26)	Średnia	Średnia
	Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)	34,2 (6,1)	34,0 (6,2)	35,1 (6,1) / N=527	35,3 (5,9) / N=526	-0,90 (-1,56; -0,24)	-1,30 (-1,95; -0,65)	Średnia	Średnia
	PWB (Stan fizyczny)	24,8 (3,4)	24,8 (3,5)	25,1 (3,3) / N=527	25,2 (2,9) / N=526	-0,30 (-0,66; 0,06)	-0,40 (-0,74; -0,06)	Wysoka	Średnia
	EWB (Stan emocjonalny)	18,5 (3,8)	18,2 (4,1)	18,5 (3,9) / N=527	18,8 (3,8) / N=526	0,00 (-0,42; 0,42)	-0,60 (-1,03; -0,17)	Wysoka	Średnia
	SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	21,2 (6,0)	21,6 (5,8)	22,8 (4,5) / N=527	22,6 (5,3) / N=526	-1,60 (-2,15; -1,05)	-1,00 (-1,60; -0,40)	Średnia	Średnia

Cecha			Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ^{AAA}	
			PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
			ENZ	PLC	AA	PLC				
		FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	20,8 (5,7)	20,7 (5,7)	21,2 (5,3) / N=527	21,5 (5,3) / N=526	-0,40 (-0,99; 0,19)	-0,80 (-1,39; -0,21)	Wysoka	Średnia
Interwencja i komparator			ENZ w dawce 160 mg raz dziennie (4 tabletki x 40 mg).	PLC w postaci 4 tabletek raz dziennie.	AA w dawce 1000 mg raz dziennie (4 tabletki x 250 mg)	PLC w postaci 4 tabletek raz dziennie.	n/d	n/d	Średnia	Średnia
			<p>Lek podawano trakcie lub bez posiłku.</p> <p>W badaniu dopuszczalne było stosowanie <u>steroidów</u>, w ramach standardowej terapii, w maksymalnej dawce stanowiącej ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień. Kortykosteroidy >7 dni stosowało 35 (4,0%) chorych z grupy ENZ oraz 36 (4,3%) chorych z grupy PLC.</p> <p>W trakcie badania chorzy mogli stosować następujące terapie: transfuzje krwi oraz czynniki wzrostu, steroidy, leki przeciwbólowe, radioterapia, szczepionki, paliatywne procedury chirurgiczne mające na celu terapię powikłań kostnych, bisfosfoniany itp. leki, terapia hormonalna mająca na celu leczenie powikłań terapii gonadoliberyną.</p>		<p>Żywność nie była spożywana przez co najmniej 2 godziny przed i przez co najmniej 1 godzinę po przyjęciu leku.</p> <p>Leczenie wspomagające stanowił <u>prednizon</u> (lub <u>prednizolon</u> w państwach europejskich) w dawce 5 mg, podawany 2 razy dziennie.</p> <p>W trakcie badania chorzy mogli stosować następujące terapie: agoniści gonadoliberyny, preparaty multiwitaminowe, selen i suplementy zawierające soję, dodatkowe systemowe glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, transfuzje i hematopoetyczne czynniki wzrostu.</p>					

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ^{^^^}	
	PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	ENZ	PLC	AA	PLC				
Wspólne punkty końcowe, definicja	Częstość występowania zgonów – brak różnic w definicjach. Jedynie odnośnie zgonów, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku wyniki należy traktować z ostrożnością, ze względu na nie do końca zbieżny okres obserwacji – w badaniu <i>PREVAIL</i> mediana OBS wynosiła w grupie ENZ: 17,1 mies., a w grupie PLC: 5,4 mies., natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> mediana OBS wynosiła 22,2 mies.				n/d	n/d	Wysoka (dla zgonów, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku – średnia)	
	Czas przeżycia całkowitego (OS) – brak różnic w definicjach.				n/d	n/d	Wysoka	
	Zmiana jakości życia względem wartości początkowych oraz czas do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P – brak różnic w definicjach. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na nie do końca zbieżny okres obserwacji. W badaniu <i>PREVAIL</i> OBS dla zmiany jakości życia względem wartości początkowych wynosił 14,2 mies., natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> 12 mies. Dla czasu do pogorszenia jakości życia mediana OBS w badaniu <i>PREVAIL</i> wynosiła w grupie ENZ: 16,6 mies., w grupie PLC: 5,6 mies., natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> mediana OBS wynosiła 22,2 mies.				n/d	n/d	Średnia	
	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) – brak różnic w definicjach.				n/d	n/d	Wysoka	
	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA – brak różnic w definicjach. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na nie do końca zbieżny okres obserwacji – w badaniu <i>PREVAIL</i> mediana OBS wynosiła w grupie ENZ: 19,4 mies., a w grupie PLC: 5,5 mies., natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> mediana OBS wynosiła 22,2 mies.				n/d	n/d	Średnia	

Cecha	Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ^{^^^}	
	PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
	ENZ	PLC	AA	PLC				
	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST) – w badaniu PREVAIL podano informacje, iż posłużono się wersją 1.1. RECIST. Brak takich informacji w badaniu COU-AA-302. Uznano natomiast, że nie wpływa to na wyniki porównania.				n/d	n/d	Wysoka	
	Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA – brak różnic w definicjach.				n/d	n/d	Wysoka	
	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej – brak różnic w definicjach. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na nie do końca zbieżny okres obserwacji – w badaniu PREVAIL mediana OBS wynosiła w grupie ENZ: 19,6 mies., a w grupie PLC: 19,4 mies., natomiast w badaniu COU-AA-302 mediana OBS wynosiła 22,2 mies.				n/d	n/d	Średnia	
	Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapii cytotoksycznej – brak różnic w definicjach. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na nie do końca zbieżny okres obserwacji – w badaniu PREVAIL mediana OBS wynosiła w grupie ENZ: 19,6 mies., a w grupie PLC: 19,4 mies., natomiast w badaniu COU-AA-302 mediana OBS wynosiła 22,2 mies.				n/d	n/d	Średnia	
	Czas do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF – brak różnic w definicjach.				n/d	n/d	Wysoka	

Cecha		Porównywane badania				RD/MD (95% CI) ⁴²		Homogeniczność ^{^^^}	
		PREVAIL		COU-AA-302		Grupy badane	Grupy kontrolne	Grupy badane	Grupy kontrolne
		ENZ	PLC	AA	PLC				
		<p>Profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, działania niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie), zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania). W badaniu <i>PREVAIL</i> zdarzenia raportowano do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku, natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku. Uznano, że nie wpływa to na wyniki porównania. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na nie do końca zbieżny okres obserwacji – w badaniu <i>PREVAIL</i> mediana OBS wynosiła w grupie ENZ: 17,1 mies., a w grupie PLC: 5,4 mies., natomiast w badaniu <i>COU-AA-302</i> mediana OBS wynosiła 22,2 mies.</p>				n/d	n/d	Średnia	
Metodyka badania	Randomizacja	<p>Tak, przy pomocy systemu umożliwiającego interaktywną obsługę i rozpoznanie osoby dzwoniącej (IVRS/IWRS, ang. <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i>), przy użyciu metody permutacji blokowej, chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie ośrodka badawczego.</p>		<p>Tak, przy pomocy systemu IVRS/IWRS, przy użyciu metody permutacji blokowej, chorych przydzielono w stosunku 1:1 do grupy AA lub PLC. Stratyfikację przeprowadzono zgodnie ze stopniem sprawności wg ECOG (0 vs 1).</p>		n/d	n/d	Średnia	
	Zaślepienie	Tak, podwójne.		Tak, podwójne.		n/d	n/d	Wysoka	
	Liczba ośrodków	207 (22 państwa)		151 (12 państw)		n/d	n/d	Średnia	
	Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		n/d	n/d	Wysoka	

*w badaniu *PREVAIL* termin ten odnosił się do rasy czarnej lub afroamerykańskiej

**w publikacji *EMA 2012* podano te same wartości liczbowe w przeliczeniu na 544 chorych z grupy AA i 542 chorych z grupy PLC w momencie włączenia do badania, w niniejszej tabeli przedstawiono jednak wyniki z publikacji nadrzędnej – *Ryan 2013*

***w badaniu *PREVAIL* ≥ 10

^w badaniu *COU-AA-302* wartości te podano w jednostce IU/l (IU, ang. *international unit* – jednostka międzynarodowa), w przypadku fosfatazy zasadowej, jednostki IU/l oraz U/l (ang. *unit* – jednostka) są takie same [20, 29] (przy założeniu, że U oznacza jednostkę stosowaną w Stanach Zjednoczonych)

^^w badaniu *COU-AA-302*, w przeciwieństwie do badania *PREVAIL* nie podano wartości średnich (SD), z tego powodu obliczono jedynie różnice median, a homogeniczność oceniono w następujący sposób: wysoką homogeniczność stwierdzano, gdy odsetki w obu grupach były zbliżone tj. różnica między nimi nie przekraczała 5%, natomiast niską homogeniczność gdy różnica między grupami wynosiła $>20\%$

^^^dla danych dychotomicznych, homogeniczność oceniano jako wysoką, gdy wartość RD (95% CI) nie była istotna statystycznie. W przypadku istotnej statystycznie różnicy między grupami, homogeniczność określano jako średnią, chyba że różnica między grupami wynosiła $>20\%$. Dla danych ciągłych, homogeniczność oceniano jako wysoką, gdy wartość RD (95% CI) nie była znamienna statystycznie. W przypadku istotnej statystycznie różnicy między grupami, homogeniczność określano jako średnią

3.8.1. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków (MB, AM, ANK) według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [8] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.8);
- ⊕ w przypadku rozbieżności w obliczeniach własnych a informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji, za nadrzędne uznawano wyniki podane przez autorów badań;
- ⊕ zgony ogółem i z powodu progresji choroby oceniano w ramach analizy skuteczności, natomiast zgodny spowodowane zdarzeniami niepożądanymi uwzględniono w analizie bezpieczeństwa.

3.8.2. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *PREVAIL* oraz *COU-AA-302* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* [12]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.7 (Tabela 82).

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego z selekcją chorych do badania, znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano także innych źródeł błędów w analizowanych badaniach.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania PREVAIL oraz COU-AA-302

Domena	PREVAIL		COU-AA-302	
	Uzasadnienie oceny	Ocena ryzyka błędu	Uzasadnienie oceny	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie przy pomocy systemu IVRS/IWRS, przy użyciu metody permutacji blokowej, chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie ośrodka badawczego	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie, przy pomocy systemu IVRS/IWRS, przy użyciu metody permutacji blokowej, chorych przydzielono w stosunku 1:1 do grupy AA lub PLC. Stratyfikację przeprowadzono zgodnie ze stopniem sprawności wg ECOG (0 vs 1)	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy (ang. <i>blinding of participants and personnel</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. ENZ oraz PLC podawano w postaci kapsułek o identycznym wyglądzie w taki sam sposób oraz w tym samym czasie. W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, personel medyczny oraz osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania, a także niezależny komitet oceniający oraz Komitet Sterujący (ang. <i>Steering Committee</i>), zajmujący się prowadzeniem, analizą oraz publikacją badania.	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Tabletki PLC odpowiadały wielkością, kolorem i kształtem tabletkom zawierającym AA . W badaniu zaślepieni byli chorzy, członkowie zespołu badawczego, niezależny komitet oceniający.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				

Domena	PREVAIL		COU-AA-302	
	Uzasadnienie oceny	Ocena ryzyka błędu	Uzasadnienie oceny	Ocena ryzyka błędu
Zaślepienie oceny wyników badania (ang. <i>blinding of outcome assessment</i>). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, personel medyczny oraz osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania, a także niezależny komitet oceniający oraz Komitet Sterujący (ang. <i>Steering Committee</i>), zajmujący się prowadzeniem, analizą oraz publikacją badania..	Niskie ryzyko błędu	W badaniu zaślepieni byli chorzy, członkowie zespołu badawczego, niezależny komitet oceniający.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (ang. <i>incomplete outcome data</i>), np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT ⁴⁵ (za wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST). Z badania utracono 505 (57,9%) z 872 chorych z grupy ENZ oraz 783 (92,7%) z 845 chorych z grupy PLC.	Niskie ryzyko błędu	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT (za wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST). W czasie II analizy okresowej z badania utracono 376 (68,9%) chorych z grupy AA i 454 (83,8%) chorych z grupy PLC.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie (ang. <i>selective reporting</i>)	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

⁴⁵ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz octanu abirateronu (a także przedstawienie wyników badania *PREVAIL*) porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak zdarzenia niepożądanego) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. 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. zmiana jakości życia względem wartości początkowych ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)⁴⁶ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

W przypadku gdy parametr RD jest istotny statystycznie (**IS**)⁴⁷ zasadnym jest obliczenie parametru **NNT** lub, w przypadku wyników niekorzystnych, parametru **NNH**. Zgodnie z definicją parametrów NNT i NNH, zawsze należy odnieść uzyskaną wartość do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonej interwencji. W badaniu *PREVAIL* oraz w badaniu *COU-AA-302* odnotowano znaczne różnice w czasie trwania terapii w grupie badanej i kontrolnej oraz między grupą ENZ i AA w porównaniu pośrednim, w związku z czym wiarygodność ewentualnie uzyskanych obliczeń dla parametrów NNT i NNH pozostałaby dyskusyjna [28]. W związku z powyższym zdecydowano o odstąpieniu od obliczania tych parametrów w niniejszej analizie. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie

⁴⁶ interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych)

⁴⁷ do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero)

dla ich interpretacji ma okres leczenia, a nie okres obserwacji, ponadto chorzy w grupach badanych i kontrolnych po progresji choroby mogli stosować inne rodzaje terapii, a w grupach PLC progresja występowała znacznie wcześniej, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki dla tych parametrów.

W niniejszej analizie nie uwzględniano wyników, które zostały przedstawione tylko dla 1 z grup, gdyż na ich podstawie niemożliwe było wnioskowanie na temat różnic między analizowanymi grupami.

W celu ujednoczenia wyników, w każdym z wyników zaokrąglano wartości median do pierwszego miejsca po przecinku.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [31].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 11.
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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
RR ⁴⁸	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, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. poprawa jakości życia według kwestionariusza FACT-P), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, dla wyniku ogółem parametr OR wyniósł 2,20 (95% CI: 1,78; 2,74), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ENZ jest 2,20 razy większa niż w grupie PLC. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,17 (95% CI: 0,12; 0,21), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienie ocenianego punktu końcowego było o 17% większe

⁴⁸ ang. *relative risk* – ryzyko względne

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

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie pierwszego powikłania kostnego) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania pierwszego powikłania kostnego parametr OR wyniósł 0,81 (95% CI: 0,66; 0,99), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ENZ stanowi 81% tej szansy w grupie stosującej PLC. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,05 (95% CI: -0,09; -0,002), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 5% niższe w grupie leczonej ENZ niż w grupie stosującej PLC. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Dla negatywnego punktu końcowego, jakim jest np. progresja choroby wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. W przypadku parametru HR np. dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego, jego wartość, w ocenie niezależnego ośrodka, wynosiła 0,19 (95% CI: 0,15; 0,23), co oznacza, że podanie chorym terapii ENZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby o 81% w porównaniu z zastosowaniem PLC.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.10. Ocena skuteczności ENZ vs PLC na podstawie badania eksperymentalnego

Analizę skuteczności ENZ względem PLC przeprowadzono na podstawie badania *PREVAIL*. W tym celu wykorzystano główną publikację *Beer 2014*, publikację *Beer 2017*, zawierającą wyniki dla przedłużonej analizy, dodatkowe dane z dokumentu *EMA 2014* i ChPL Xtandi™, wyniki dotyczące jakości życia zawarte w publikacji *Loriot 2015* oraz wyniki dla podgrup przedstawione w publikacjach *Alumkal 2017*, *Evans 2016* oraz *Graff 2015*.

Publikacja *Beer 2014* stanowiła publikację nadrzędną, co oznacza że w przypadku rozbieżności danych odnalezionych w różnych źródłach, wykorzystywano wyniki z tej publikacji, opatrując ewentualne różnice w stosunku do innych publikacji odpowiednim komentarzem.

Porównanie ENZ względem PLC zostało przedstawione dodatkowo, na podstawie porównania bezpośredniego. W związku z tym, że badanie *PREVAIL* umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego, przedstawiono je jako pierwsze, pomimo tego, iż PLC nie jest komparatorem w niniejszej analizie. Analizę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
 - ⊗ czas przeżycia całkowitego – **pierwszorzędowy punkt końcowy** – analiza ogółem oraz w podgrupach;
 - ⊗ jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P oraz EQ-5D (zmiana jakości życia, czas do pogorszenia jakości życia oraz częstość występowania zmian jakości życia);
 - ⊗ progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) oraz stężenia PSA (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby) – analiza ogółem oraz w podgrupach;
 - ⊗ odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA;
 - ⊗ leczenie przeciwnowotworowe (czas do rozpoczęcia oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego) – analiza ogółem oraz w podgrupach;
 - ⊗ powikłania kostne (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz częstość ich występowania) – analiza ogółem oraz w podgrupach;
-

- ⊕ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF oraz na podstawie podskali PCS kwestionariusza FACT-P dotyczącej nasilenia bólu (zmiana nasilenia bólu oraz czas do zwiększenia nasilenia bólu).

Okres obserwacji w badaniu był zróżnicowany, w zależności od ocenianego punktu końcowego, co przedstawiono w każdym z podrozdziałów. Mediana czasu trwania terapii ENZ wynosiła: 16,6 (zakres: 0,2; 35,6) mies., natomiast PLC 4,6 (zakres: 0,1; 31,7) mies.⁴⁹ Ze względu na znaczne różnice w czasie trwania leczenia w grupie badanej i kontrolnej, **odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH**, gdyż zgodnie z ich definicją, zawsze należy odnieść uzyskaną wartość do czasu, w jakim chorzy byli poddani określonemu leczeniu. Pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia a nie okres obserwacji.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, uwzględniano wyniki wyłącznie dla najdłuższego okresu obserwacji. Wyniki dla pośrednich okresów obserwacji przedstawiano wyłącznie w sytuacji, kiedy były one niezbędne do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Wyniki uzyskane dla okresu obserwacji równego 31 mies. (data odcięcia 01.06.2014 r.) należy traktować z ostrożnością, ponieważ analiza ta obejmuje 5-miesięczny etap otwarty badania, w którym 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (przejście do grupy ENZ nastąpiło 01.01.2014 r.).

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe przedstawienie wyników.

3.10.1. Zgony

Zarówno w przypadku analizy przeprowadzonej po wystąpieniu 540 zgonów, jak i analizy skorygowanej o 116 i 224 dodatkowych zgonów, w grupie przyjmującej ENZ odnotowano mniejszą liczbę zgonów ogółem w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Wynik dla 31-miesięcznego okresu obserwacji (mediana)

⁴⁹ szczegółowe dane dotyczące czasu trwania terapii ENZ i PLC w każdej z analizowanych podgrup przedstawiono w rozdziale 3.8.2.1

należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ w analizie uwzględniono także dane z etapu otwartego badania.

Ponadto, znamienne statystycznie częściej w grupie kontrolnej obserwowano także zgony spowodowane progresją oraz zgony bez udokumentowanej progresji (ocenianej na podstawie badania radiograficznego).

Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku ogółem obserwowano częściej w grupie badanej. Niezależnie od przyczyn zgonów, różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Analiza w podgrupie chorych w zależności od wieku (< lub ≥75 lat), przeprowadzona po wystąpieniu 540 zgonów, również wykazała istotnie statystyczną wyższą liczbę zgonów w grupie PLC w porównaniu z grupą badaną poddaną terapii ENZ. Znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano także w przypadku zgonów spowodowanych progresją choroby w podgrupie chorych poniżej 75. r.ż.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony										
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013**	Ogółem	241 (27,6)	872	299 (35,4)	845	0,70 (0,57; 0,86)	-0,08 (-0,12; -0,03)	TAK	
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)	ENZ: 26,2; PLC: 26,5 Data odcięcia: 15.01.2014***		299 (34,3)	872	357 (42,2)	845	0,71 (0,59; 0,87)	-0,08 (-0,13; -0,03)	TAK	
<i>PREVAIL</i> (ChPL Xtandi™)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^		368 (42,2)	872	416 (49,2)	845	0,75 (0,62; 0,91)	-0,07 (-0,12; -0,02)	TAK	
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013**	Spowodowane progresją	182 (20,9)	871	226 (26,8)	844	0,72 (0,58; 0,90)	-0,06 (-0,10; -0,02)	TAK	
		Z innych przyczyn	35 (4,0)	871	41 (4,9)	844	0,82 (0,52; 1,30)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	
		Z nieznanymi przyczynami	23 (2,6)	871	31 (3,7)	844	0,71 (0,41; 1,23)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	
	ENZ: 5,4; PLC: 3,6 Data odcięcia: 06.05.2012	Zgony bez udokumentowanej progresji (ocenianej na podstawie badania radiograficznego)	13 (1,6)	832	26 (3,2)	801	0,47 (0,24; 0,93)	-0,02 (-0,03; -0,002)	TAK	
Zgony – analiza w podgrupach										
<i>PREVAIL</i> (Graff 2015)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013**	Ogółem	Chorzy w wieku <75 lat	141 (25,4)	555	170 (30,7)	553	0,77 (0,59; 1,00)	-0,05 (-0,11; -0,0005)	TAK
			Chorzy w wieku ≥75 lat	100 (31,5)	317	129 (44,2)	292	0,58 (0,42; 0,81)	-0,13 (-0,20; -0,05)	TAK
		Spowodowane progresją	Chorzy w wieku <75 lat	107 (19,3)	555	139 (25,1)	553	0,71 (0,53; 0,95)	-0,06 (-0,11; -0,01)	TAK
			Chorzy w wieku ≥75 lat	76 (24,0)	317	88 (30,1)	292	0,73 (0,51; 1,05)	-0,06 (-0,13; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy		ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Z innych przyczyn	Chorzy w wieku <75 lat^^	22 (4,0)	555	18 (3,3)	553	1,23 (0,65; 2,31)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
			Chorzy w wieku ≥75 lat^^^	13 (4,1)	317	23 (7,9)	292	0,50 (0,25; 1,01)	-0,04 (-0,08; 0,0001)	NIE
		Z nieznanymi przyczynami	Chorzy w wieku <75 lat	12 (2,2)	555	13 (2,4)	553	0,92 (0,42; 2,03)	-0,002 (-0,02; 0,02)	NIE
			Chorzy w wieku ≥75 lat	11 (3,5)	317	18 (6,2)	292	0,55 (0,25; 1,18)	-0,03 (-0,06; 0,01)	NIE
Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku										
PREVAIL (EMA 2014)	ENZ: 17,1; PLC: 5,4 Data odcięcia: 16.09.2013	Ogółem		35 (4,0)	871	29 (3,4)	844	1,18 (0,71; 1,94)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
		Spowodowane progresją		14 (1,6)	871	14 (1,7)	844	0,97 (0,46; 2,04)	-0,0005 (-0,01; 0,01)	NIE
		Z innych przyczyn		17 (2,0)	871	14 (1,7)	844	1,18 (0,58; 2,41)	0,003 (-0,01; 0,02)	NIE
		Z nieznanymi przyczynami		4 (0,5)	871	1 (0,1)	844	3,89 (0,43; 34,87)	0,003 (-0,002; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (poza wynikami dla 31 mies. OBS: jakość danych – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna										

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

**dane po wystąpieniu łącznie 540 zgonów – planowany czas zakończenia wstępnej analizy

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

^informacje z publikacji Beer 2017; dane po wystąpieniu łącznie 784 zgonów (analiza skorygowana o 224 dodatkowych zgonów w czasie 9 miesięcy raportowania, obejmującym okres 5 mies., po którym, w ramach otwartego etapu badania, 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ)

^^najczęstszymi przyczynami zgonu w grupie ENZ były niewydolność nerek (3 (0,5%) chorych) i zapalenie płuc (2 (0,4%) chorych), natomiast w grupie PLC - zespół ostrej niewydolności oddechowej (2 (0,4%)) oraz niewydolność oddechowa (2 (0,4%) chorych)

^^^najczęstszymi przyczynami zgonu były: w grupie ENZ szok septyczny (2 (0,6%) chorych), a w grupie PLC – posocznica (2 (0,7%) chorych)

3.10.2. Czas przeżycia całkowitego

Wyniki dla czasu przeżycia całkowitego, podobnie jak wyniki dla innych punktów końcowych, których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby, są obarczone ograniczeniami, ponieważ zarówno w grupie ENZ, jak i w grupie PLC chorzy przyjmowali leczenie przeciwnowotworowe (istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie otrzymującej PLC). Należy jednak podkreślić, że leczenie to nie było stosowane od początku badania – w przypadku chemioterapii, która była najczęściej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym w obu grupach mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła w grupie ENZ i PLC odpowiednio 28 i 10,8 miesięcy.

Wyniki otrzymane dla okresu obserwacji wynoszącego około 22 miesiące oraz wyniki uzyskane w ramach analiz skorygowanych (dla okresów obserwacji wynoszących około 26 mies. i 31 mies.) wskazują, iż **enzalutamid skutecznie wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu do PLC, a różnica między grupami jest istotna statystycznie**. Potwierdzają to również wyniki uzyskane w ramach analizy prowadzonej w podgrupach, w przypadku której różnice między grupami nie były znamienne statystycznie jedynie w przypadku chorych pochodzących z Ameryki Północnej, chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych (w tym w podgrupie chorych z przerzutami do płuc oraz w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby), podgrupy chorych, u których mediana stężenia PSA na początku badania wynosiła nie więcej niż 49,60 ng/ml, chorych w wieku <75 lat w odniesieniu do analizy skorygowanej o 224 dodatkowych zgonów oraz stosujących octan abirateronu po wystąpieniu progresji choroby dla okresu obserwacji wynoszącego około 22 mies.

Przyjmuje się, że u chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości HR około 0,75 [24]. Dla okresu obserwacji wynoszącego około 22 miesięcy, odnotowana w badaniu zmiana czasu przeżycia całkowitego ogółem wyniosła poniżej 3 miesięcy (2,2 mies.). Dla analizy skorygowanej o 116 dodatkowych zgonów nie osiągnięto mediany w grupie ENZ, dlatego ocena istotności klinicznej na jej podstawie jest niemożliwa. Jednak, w przypadku obu analiz, HR wynosił odpowiednio 0,71 oraz 0,73, w związku z czym wyniki te, w opinii analityków, można uznać za istotne klinicznie. Podobnie, za istotne klinicznie w opinii analityków uznano wyniki dla analizy skorygowanej o dodatkowe 224

zgony, dla której zmiana czasu przeżycia całkowitego ogółem wyniosła 4 miesiące (czyli wartość powyżej progu wskazanego powyżej), pomimo, że HR wynosił 0,77 (określona minimalna istotna klinicznie zmiana wartości HR wynosząca 0,75 jest wartością przybliżoną, dla której nie podano przedziału ufności. Nie ma zatem podstaw do twierdzenia o braku istotności klinicznej wyniku nieznacznie wyższego od wskazanego). Wyniki dla 31-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ w analizie uwzględniono także dane z etapu otwartego badania.

Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS były istotne klinicznie, także w większości przypadków w analizie w podgrupach.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa	ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**	
			Mediana	N	Mediana	N			
Czas przeżycia całkowitego (OS) [mies.] – analiza dla populacji ogółem									
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	Ogółem	32,4 (95% CI: 30,1; n/o) ^{^#}	872	30,2 (95% CI: 28,0; n/o) [^]	845	0,71 (0,60; 0,84)	TAK	
	ENZ: 26,2; PLC: 26,5 Data odcięcia: 15.01.2014 [^]		n/o (95% CI: 31,7; n/o) [^]	872	31,0 (95% CI: 28,9; n/o) [^]	845	0,73 (0,63; 0,85)	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}		35,3 (95% CI: 32,2; n/o)	872	31,3 (95% CI: 28,8; 34,2)	845	0,77 (0,67; 0,88)	TAK	
Czas przeżycia całkowitego (OS) [mies.] – analiza w podgrupach									
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	ECOG na początku badania	0	32,4	584	n/o	585	0,70 (0,56; 0,87)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			37,1	584	35,3	585	0,80 (0,67; 0,96)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***		1	27,9	288	26,9	260	0,69 (0,53; 0,90)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			31,7	288	25,4	260	0,68 (0,54; 0,86)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	Wiek [lata]	<75	31,5	555	n/o	553	0,77 (0,62; 0,96)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			35,5	555	35,0	553	0,87 (0,72; 1,04)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**	
				Mediana	N	Mediana	N			
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***		≥75	32,4 (95% CI: 27,7; n/o)###	317	25,1 (95% CI: 22,6; 28,0)###	292	0,60 (0,47; 0,79)####	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^			32,6	317	24,6	292	0,62 (0,50; 0,78)	TAK	
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	Region	Ameryka Północna	32,4	218	n/o	208	0,83 (0,60; 1,16)	NIE	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^			37,9	218	35,3	208	0,88 (0,66; 1,17)	NIE	
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***		Europa	n/o	465	28,0	446	0,68 (0,54; 0,86)	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^			33,5	465	30,0	446	0,74 (0,61; 0,90)	TAK	
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***		Pozostałe	n/o	189	28,7	191	0,62 (0,42; 0,92)	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^			n/o	189	31,8	191	0,71 (0,52; 0,97)	TAK	
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***		Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego w skali Gleasona	≤7	n/o	414	30,0	385	0,66 (0,51; 0,85)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^				36,5	414	31,8	385	0,75 (0,61; 0,93)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	≥8		31,5	424	30,2	423	0,77 (0,60; 0,97)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**
				Mediana	N	Mediana	N		
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			32,4	424	31,3	423	0,80 (0,66; 0,98)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}	Rodzaj progresji na początku badania	Ocena tylko na podstawie stężenia PSA	n/o	375	n/o	369	0,60 (0,45; 0,82)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			n/o	375	n/o	369	0,69 (0,54; 0,88)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}			Ocena radiograficzna ± ocena na podstawie PSA	30,1	475	27,3	451	0,75 (0,61; 0,92)
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}		31,2		475	27,3	451	0,80 (0,67; 0,95)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,8; PLC: 24,4 ^{\$\$} Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}		Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuca) podczas kwalifikacji do badania	Tak	27,8 (95% CI: 20,9; n/o) [§]	98	22,8 (95% CI: 16,9; n/o) [§]	106	0,82 (0,55; 1,23)
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}	30,0			98	21,3	106	0,69 (0,48; 1,01)	NIE
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,1; PLC: 22,2 ^{\$\$} Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}	Nie		n/o (95% CI: 31,5; n/o) [§]	774	30,2 (95% CI: 28,0; n/o) [§]	739	0,69 (0,57; 0,83)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			35,5	774	31,8	739	0,78 (0,67; 0,91)	TAK
PREVAIL (Alumkal 2017)	ENZ: 22,9; PLC: 25,1 ^{\$\$\$} Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}	Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania	Tak	18,9 (IQR: 10,7; 26,2)	40	14,8 (IQR: 8,9; n/o)	34	1,04 (0,57; 1,87)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**
				Mediana	N	Mediana	N		
	ENZ: 22,8; PLC: 23,6 ^{\$\$\$} Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}	Przerzuty do płuc podczas kwalifikacji do badania	Tak	32,4 (IQR: 20,9; n/o)	58	26,0 (IQR: 14,8; n/o)	72	0,59 (0,33; 1,06)	NIE
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}	Stężenie PSA na początku badania [ng/ml]	≤mediana (49,60)	n/o	420	n/o	440	0,78 (0,58; 1,05)	NIE
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			n/o	420	n/o	440	0,86 (0,68; 1,09)	NIE
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}		>mediana (49,60)	28,0	452	23,0	404	0,61 (0,49; 0,75)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			30,1	452	22,5	404	0,65 (0,55; 0,77)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}	Stężenie LDH na początku badania [⁵⁰ /l]	≤mediana (185)	n/o	443	n/o	423	0,57 (0,43; 0,76)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			37,9	443	n/o	423	0,74 (0,60; 0,93)	TAK
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013 ^{***}		>mediana (185)	30,1	428	26,0	421	0,80 (0,65; 0,99)	TAK
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014 ^{^^^}			29,5	428	25,3	421	0,80 (0,67; 0,96)	TAK

⁵⁰ jednostka

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**	
				Mediana	N	Mediana	N			
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	Stężenie hemoglobiny na początku badania [g/l]	≤mediana (130)	28,4	455	24,5	416	0,69 (0,55; 0,85)	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^			30,9	455	25,5	416	0,75 (0,63; 0,90)	TAK	
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***		>mediana (130)	n/o	417	n/o	429	0,68 (0,52; 0,91)	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014^^^			37,9	417	36,4	429	0,75 (0,60; 0,94)	TAK	
PREVAIL (EMA 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013***	Leczenie przeciwnowotworowe stosowane po progresji	≥1 z leków przeciwnowotworowych (octan abirateronu, kabazytaksel, docetaksel, enzalutamid, sipuleucel-T, rad 223)	Tak	27,0	352	30,7	596	1,31 (1,06; 1,63)	TAK
				Nie	n/o	520	23,0	249	0,29 (0,22; 0,38)	TAK
			Octan abirateronu	Tak	28,2	179	n/o	385	1,23 (0,90; 1,68)	NIE
				Nie	n/o	693	26,1	460	0,47 (0,38; 0,58)	TAK
			Docetaksel	Tak	25,2	286	30,2	479	1,47 (1,17; 1,85)	TAK
				Nie	n/o	586	n/o	366	0,38 (0,29; 0,48)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka (poza wynikami dla 31 mies. OBS: jakość danych – średnia), waga punktu końcowego – krytyczna										

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014, chyba, że zaznaczono inaczej

**p-wartości podane przez autorów badania PREVAIL

***dane po wystąpieniu łącznie 540 zgonów – planowany czas zakończenia wstępnej analizy

^analiza skorygowana o 116 dodatkowych zgonów (tj. przedstawiono wyniki po wystąpieniu łącznie 656 zgonów)

^^wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

^^^dane po wystąpieniu łącznie 784 zgonów (analiza skorygowana o 224 dodatkowych zgonów w czasie 9 miesięcy raportowania, obejmującym okres 5 mies., po którym, w ramach otwartego etapu badania, 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ)

#zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2014*, w tabeli 17., 95% CI dla OS wynosił (31,7; n/o). Za prawidłową przyjęto natomiast wartość (30,1; n/o), którą przedstawiono w tej samej publikacji w tabeli 31. oraz w ChPL Xtandi™ w rozdziale 5.1 w tabeli 2.

##wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *Graff 2015*

###według publikacji *Graff 2015*, wartość HR wynosiła 0,61 (0,47; 0,79)

\$wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *Evans 2016*

\$\$mediana OBS uzupełniono na podstawie publikacji *Evans 2016*, zgodnie z którą mediana OBS w podgrupie z przerzutami wynosiła 22,8 (IQR: 18,2; 29,2) mies. w grupie ENZ i 24,4 (IQR: 20,5; 27,6) mies. w grupie PLC, natomiast w podgrupie bez przerzutów wynosiła 22,1 (IQR: 18,5; 26,5) mies. w grupie ENZ oraz 22,2 (18,2; 26,3) mies. w grupie PLC

\$\$\$mediana OBS w podgrupie chorych z przerzutami do wątroby wynosiła: 22,9 (IQR: 17,4; 27,2) mies. w grupie ENZ i 25,1 (IQR: 20,5; 27,8) mies. w grupie PLC, natomiast w podgrupie chorych z przerzutami do płuc: 22,8 (IQR: 18,2; 29,2) mies. w grupie ENZ i 23,6 (20,9; 2,5) mies. w grupie PLC

3.10.3. Jakość życia

3.10.3.1. Zmiana jakości życia

W odniesieniu do zmiany jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-P (analiza MMRM⁵¹), dla wyniku ogółem oraz dla domen oceniających stan fizyczny (PWB) i emocjonalny (EWB) chorego oraz funkcjonowanie w życiu codziennym (FWB), wykazano znamiennej statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy leczonej ENZ. Różnica w wyniku dla podskali SFWB (funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie) według autorów badania także wskazywała na istotną statystycznie przewagę ENZ nad PLC. Ponadto, w grupie PLC zaobserwowano istotne klinicznie obniżenie jakości życia w przypadku większości domen, poza EWB i SFWB.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów publikacji *Loriot 2015*, powyższe wyniki były spójne z przeprowadzoną analizą wrażliwości, poza wynikami dla podskali PCS, dla których analiza wrażliwości (przy użyciu analizy PMM⁵²) wykazała istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ENZ.

Różnica między grupami wskazująca na korzyść grupy badanej, odnotowana została również w odniesieniu do oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D (analiza MMRM), dla oceny na podstawie skali VAS. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnotowano natomiast dla oceny na podstawie Indeksu użyteczności kwestionariusza EQ-5D.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

⁵¹ ang. *mixed-effects model for repeated measures* – model efektów mieszanych dla wielokrotnych pomiarów. W tej analizie wykorzystane są wyniki zebrane od wszystkich chorych (zarówno tych, którzy zostali utraceni z badania, jak i tych, którzy ukończą badanie), przy założeniu, że brakujące dane zostały utracone w sposób losowy. Zmienna zależna w tym modelu to: grupa chorych (ENZ lub PLC), wartości początkowe: ECOG (0 lub 1), nasilenie zmęczenia (<7 lub ≥7 w BFI-SF, pytanie 3.), nasilenie bólu (<obecny lub brak), wiek (<65 lub ≥65 lat) wartości początkowe oraz okres obserwacji (w tym w zależności od badanej grupy oraz w odniesieniu do korelacji z wartościami początkowymi)

⁵² ang. *pattern mixture model* – wzorcowy model mieszany. Model, w którym zakłada się, że istnieje prawdopodobieństwo, że utracone dane nie zostały utracone losowo. Zawiera on te same zmienne, co model MMRM

Tabela 14.
Zmiana w wynikach dotyczących oceny jakości życia na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		PLC		MD (95% CI)**	IS
			Średnia skorygowana (SD)*	N	Średnia skorygowana (SD)*	N		
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P								
PREVAIL (Loriot 2015)	14,2	Wynik ogółem	-5,08 (27,17)	872	-10,87 (38,98)	845	5,79 (2,60; 8,98)	TAK
		Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)	-1,99 (9,74)	872	-3,18 (14,83)	845	1,19 (-0,0007; 2,38)	NIE
		PWB (Stan fizyczny)	-2,61 (7,09)	872	-3,53 (10,46)	845	0,92 (0,07; 1,77)	TAK
		EWB (Stan emocjonalny)	0,19 (5,61)	872	-1,03 (9,01)	845	1,22 (0,51; 1,93)	TAK
		SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	0,57 (7,38)	872	-0,26 (10,76)	845	0,83 (-0,05; 1,71)	NIE***
		FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	-1,95 (8,27)	872	-3,11 (11,92)	845	1,16 (0,19; 2,13)	TAK
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D								
PREVAIL (Loriot 2015)	14,2	Indeks użyteczności	-0,07 (0,30)	872	-0,10 (0,58)	845	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
		VAS	-5,19 (29,53)	872	-9,76 (42,15)	845	4,57 (1,12; 8,02)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*wartości SD obliczono na podstawie 95% CI podanych w badaniu

**mimo, że w badaniu podano wartości MD, aby zachować spójność w analizie, wykonano obliczenia własne, ewentualne rozbieżności dotyczące istotności statystycznej wyników opatrzone komentarzem

***na podstawie wartości MD podanej przez autorów publikacji (0,84 (0,13; 1,54)) wynik był istotny statystycznie

3.10.3.2. Czas do pogorszenia jakości życia

Wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad PLC w odniesieniu do wydłużenia czasu do pogorszenia wyniku zarówno ogółem, jak i dla każdej z domen oceniających jakość życia według kwestionariusza FACT-P, co według autorów publikacji *Loriot 2015*, potwierdzono w analizie wrażliwości, w której progresję traktowano jako zdarzenie łącznie z pogorszeniem jakości życia.

Podobnie, istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy badanej zaobserwowano dla oceny jakości życia według kwestionariusza EQ-5D na podstawie Indeksu użyteczności i skali VAS.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 15.
Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P [mies.]								
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 16,6; PLC: 5,6 Data odcięcia: 16.09.2013	Wynik ogółem	11,3 (11,1; 13,9)**	872	5,6 (5,5; 5,6)**	845	0,63 (0,54; 0,72)***	TAK
PREVAIL (Loriot 2015)		Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)	5,7 (5,6; 8,3)	872	2,8 (2,8; 3,0)	845	0,69 (0,60; 0,78)	TAK
		PWB (Stan fizyczny)	10,8 (8,3; 11,1)	872	5,6 (5,5; 5,6)	845	0,74 (0,65; 0,85)	TAK
		EWB (Stan emocjonalny)	19,5 (16,6; 25,1)	872	11,0 (8,3; 11,4)	845	0,67 (0,57; 0,79)	TAK
		SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	24,9 (14,2; n/o)	872	8,5 (6,0; 13,9)	845	0,74 (0,63; 0,86)	TAK
		FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	8,5 (8,3; 11,1)	872	3,1 (2,9; 5,6)	845	0,72 (0,62; 0,82)	TAK
Czas do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D [mies.]								
PREVAIL (Loriot 2015)	Okolo 22^ Data odcięcia: 16.09.2013	Indeks użyteczności	19,2 (16,4; 21,9)	872	11,1 (8,31; 13,7)	845	0,62 (0,52; 0,73)	TAK
		VAS	22,1 (19,4; 27,7)	872	13,8 (11,1; 16,6)	845	0,67 (0,56; 0,80)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

**wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji Loriot 2015

***według publikacji Loriot 2015 HR (95% CI) wynosił 0,62 (0,54; 0,72), nie ustalono przyczyny rozbieżności wyników

^w badaniu nie podano dokładnego OBS dla tego punktu końcowego, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych (16.09.2013), przedstawionego w publikacji PREVAIL (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia (mediana) wynosił 16,6 miesiąca w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie PLC

3.10.3.3. Częstość występowania zmian jakości życia

U istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych w grupie ENZ w porównaniu z grupą PLC zaobserwowano poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, w odniesieniu zarówno do wyniku ogółem, jak i dla każdej z ocenianych domen. Korzystne wyniki odnotowano również w przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, co według autorów publikacji *Loriot 2015* potwierdziła analiza wrażliwości (warunkiem była poprawa odnotowana podczas dwóch kolejnych wizyt).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 16.
Częstość występowania zmian jakości życia na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P									
PREVAIL (EMA 2014)	Mediana: ENZ: 16,6; PLC: 5,6* Data odcięcia: 16.09.2013	Wynik ogółem	456 (52,3)	872	409 (48,4)	845	1,17 (0,97; 1,41)	0,04 (-0,01; 0,09)	NIE
Częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P									
PREVAIL (Loriot 2015)	14,2	Wynik ogółem	327 (39,6)	826	181 (22,9)	790	2,20 (1,78; 2,74)	0,17 (0,12; 0,21)	TAK
		Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)	466 (55,3)	843	275 (34,1)	807	2,39 (1,96; 2,92)	0,21 (0,17; 0,26)	TAK
		PWB (Stan fizyczny)	155 (18,1)	854	102 (12,6)	808	1,53 (1,17; 2,01)	0,06 (0,02; 0,09)	TAK
		EWB (Stan emocjonalny)	407 (48,0)	848	262 (32,7)	801	1,90 (1,55; 2,32)	0,15 (0,11; 0,20)	TAK
		SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	380 (44,9)	846	219 (27,1)	808	2,19 (1,78; 2,69)	0,18 (0,13; 0,22)	TAK
		FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	321 (37,8)	850	176 (22,0)	801	2,15 (1,73; 2,68)	0,16 (0,11; 0,20)	TAK
Częstość występowania poprawy jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D									
PREVAIL (Loriot 2015)	14,2	Indeks użyteczności	224 (27,6)	812	99 (15,9)	623	2,02 (1,55; 2,63)	0,12 (0,07; 0,16)	TAK
		VAS	218 (27,1)	803	106 (17,6)	603	1,75 (1,35; 2,27)	0,10 (0,05; 0,14)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

3.10.4. Progresja choroby

3.10.4.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu *PREVAIL* dla okresu obserwacji wynoszącego 5,4 mies. w grupie ENZ oraz 3,6 mies. w grupie PLC oraz dla okresu obserwacji wynoszącego około 22 mies. (mediany), wykazano istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie badania radiograficznego (rPFS). We wcześniej zdefiniowanej analizie rPFS (zaplanowanej po wystąpieniu 410 potwierdzonych centralnie zdarzeń, w momencie analizy okresowej OS; ostatecznie analizę przeprowadzono po wystąpieniu 439 zdarzeń a ocena została przeprowadzona przez niezależny ośrodek) wykazano statystycznie znamiennej różnicę między analizowanymi grupami ze zmniejszeniem o 81% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu. Z kolei, wcześniej zdefiniowana analiza rPFS (na podstawie oceny badacza), wykazała statystycznie znamiennej poprawę między grupami terapeutycznymi ze zmniejszeniem o 69% ryzyka progresji w ocenie radiologicznej lub zgonu.

Analiza przeprowadzona w podgrupach również potwierdziła znamiennej różnicę między grupami na korzyść ENZ.

W przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA także wykazano przewagę ENZ nad PLC, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Przyjmuje się, że u chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,50 [24]. W przypadku rPFS ogółem, ocenianego dla daty odcięcia 06.05.2012 r., nie osiągnięto mediany w grupie ENZ, dlatego ocena istotności klinicznej na jej podstawie jest niemożliwa. Z kolei wartość HR wyniosła 0,19. Dla tego samego parametru ocenianego dla daty odcięcia 16.09.2013 r., różnica między grupami wynosiła 14,3 mies., a wartość parametru HR wyniosła 0,31, w związku z czym zmiany te można uznać za istotne klinicznie.

Różnica między grupami w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA wyniosła 8,4 miesiąca, a parametr HR wyniósł 0,17. W związku z tym, można wnioskować, że zmiana ta również była istotna klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa	ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**	
			Mediana	N	Mediana	N			
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [mies.] – analiza dla populacji ogółem (ocena niezależnego ośrodka)									
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 5,4; PLC: 3,6*** Data odcięcia: 06.05.2012	Ogółem^	n/o (95% CI: 13,8; n/o)^^^	832 ^{##}	3,9 (95% CI: 3,7; 5,4)^^^	801 ^{##}	0,19 (0,15; 0,23)	TAK	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [mies.] – analiza dla populacji ogółem (ocena badacza)									
PREVAIL (EMA 2014)	ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013	Ogółem	19,7 (95% CI: 18,1; 22,3)	872	5,4 (95% CI: 4,2; 5,6)	845	0,31 (0,27; 0,35)	TAK	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [mies.] – analiza w podgrupach (ocena niezależnego ośrodka)									
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 5,4; PLC: 3,6*** Data odcięcia: 06.05.2012	ECOG na początku badania	0	n/o	557	3,7	549	0,15 (0,11; 0,20)	TAK
			1	14,1	275	4,0	252	0,27 (0,19; 0,37)	TAK
		Wiek [lata]	<75	n/o	529	4,6	517	0,20 (0,15; 0,26)	TAK
			≥75	n/o (95% CI: 12,3; n/o)^^^	303	3,7 (95% CI: 3,6; 5,3)^^^	284	0,17 (0,12; 0,24)	TAK
		Region	Ameryka Północna	n/o	214	4,8	204	0,17 (0,12; 0,25)	TAK
			Europa	13,8	456	3,8	435	0,21 (0,15; 0,28)	TAK
			Pozostałe	n/o	162	3,7	162	0,14 (0,08; 0,25)	TAK
		Klasyfikacja patomorfologiczna raka gruczołu krokowego w skali Gleasona	≤7	14,1	401	5,3	370	0,16 (0,11; 0,22)	TAK
≥8	n/o		399	3,7	394	0,23 (0,17; 0,31)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**		
				Mediana	N	Mediana	N				
PREVAIL (Alumkal 2017)		Rodzaj progresji na początku badania	Ocena tylko na podstawie stężenia PSA	n/o	348	5,6	341	0,16 (0,11; 0,24)	TAK		
			Ocena radiograficzna ± ocena na podstawie PSA	14,1	464	3,7	435	0,18 (0,14; 0,24)	TAK		
		Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuca) podczas kwalifikacji do badania	Tak	n/o (95% CI: 10,9; n/o)#	97	3,6 (95% CI: 3,3; 5,5)#	101	0,28 (0,16; 0,49)	TAK		
			Nie	14,1 (95% CI: 13,8; n/o)#	735	4,0 (95% CI: 3,7; 5,4)#	700	0,17 (0,14; 0,22)	TAK		
		Przerzuty do wątroby podczas kwalifikacji do badania	Tak	5,3 (IQR: 2,1; n/o)	40	3,6 (IQR: 1,8; 5,8)	33	0,44 (0,22; 0,90)	TAK		
		Przerzuty do płuca podczas kwalifikacji do badania	Tak	n/o (IQR: 11,1; n/o)	57	4,9 (IQR: 2,1; 11,0)	68	0,14 (0,06; 0,36)	TAK		
		PREVAIL (Beer 2014)		Stężenie PSA na początku badania [ng/ml]	≤mediana (51,10)	n/o	395	5,5	411	0,16 (0,11; 0,23)	TAK
					>mediana (51,10)	13,8	437	3,6	389	0,18 (0,14; 0,24)	TAK
Stężenie LDH na początku badania [U/l]	≤mediana (185)			14,1	427	4,0	402	0,14 (0,10; 0,20)	TAK		
	>mediana (185)			n/o	404	3,8	398	0,23 (0,17; 0,31)	TAK		
Stężenie	≤mediana (130)			14,1	429	3,7	388	0,24 (0,18; 0,31)	TAK		

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS**
				Mediana	N	Mediana	N		
		hemoglobiny na początku badania [g/l]	>mediana (130)	n/o	403	5,3	413	0,13 (0,09; 0,19)	TAK
		Stosowanie bisfosfonianu lub denosumabu na początku badania	Tak	13,8	215	5,6	222	0,27 (0,18; 0,41)	TAK
			Nie	n/o	617	3,7	579	0,16 (0,12; 0,21)	TAK
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA (PSA PFS) ogółem [mies.]									
<i>PREVAIL (Beer 2014)</i>	ENZ: 19,4; PLC: 5,5 Data odcięcia: 16.09.2013	Ogółem		11,2 (95% CI: 11,1; 13,7) ^{^^}	872	2,8 (95% CI: 2,8; 2,9) ^{^^}	845	0,17 (0,15; 0,20)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

**p-wartości podane przez autorów badania *PREVAIL*

***według danych przedstawionych w publikacji *Beer 2014* okres obserwacji wynosił wówczas 12 mies.; analizę rPFS zaplanowano po wystąpieniu 410 potwierdzonych centralnie zdarzeń, w momencie analizy okresowej OS. Ostatecznie analizę przeprowadzono po wystąpieniu 439 zdarzeń

[^]w publikacji podano także wskaźnik rPFS, który wynosił 65,0% i 14,0% odpowiednio w grupie ENZ i PLC

^{^^}wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

^{^^^}wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *Graff 2015*

[#]wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *Evans 2016*

^{###}chorzy zrandomizowani po dacie odcięcia nie zostali uwzględnieni w analizie

3.10.4.2. Częstość występowania progresji choroby

Według oceny niezależnego ośrodka, progresja (w tym do tkanek miękkich i/lub do kości) oceniana na podstawie badania radiograficznego lub zgon występowały w grupie ENZ znamienne statystycznie rzadziej niż w grupie stosującej PLC. Podobne wyniki uzyskano dla progresji choroby ocenianej przez badacza.

W odniesieniu do progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA wykazano wyższą częstość występowania tego zdarzenia w grupie PLC, jednakże różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania progresji choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (ocena niezależnego ośrodka)									
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 5,4; PLC: 3,6** Data odcięcia: 06.05.2012	Progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego) lub zgon	118 (14,2)	832	321 (40,1)	801	0,25 (0,19; 0,31)	-0,26 (-0,30; -0,22)	TAK
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)		Progresja choroby	126 (15,1)	832	357 (44,6)	801	0,22 (0,18; 0,28)	-0,29 (-0,34; -0,25)	TAK
		Progresja (oceniana na podstawie badania radiograficznego)	105 (12,6)	832	295 (36,8)	801	0,25 (0,19; 0,32)	-0,24 (-0,28; -0,20)	TAK
		Progresja do kości jako pierwsze zdarzenie	36 (4,3)	832	111 (13,9)	801	0,28 (0,19; 0,42)	-0,10 (-0,12; -0,07)	TAK
		Progresja do tkanek miękkich jako pierwsze zdarzenie	66 (7,9)	832	168 (21,0)	801	0,32 (0,24; 0,44)	-0,13 (-0,16; -0,10)	TAK
		Progresja jednocześnie do kości i tkanek miękkich	3 (0,4)	832	16 (2,0)	801	0,18 (0,05; 0,61)	-0,02 (-0,03; -0,01)	TAK
Częstość występowania progresji choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (ocena badacza)									
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)	ENZ: 5,4; PLC: 3,6** Data odcięcia: 06.05.2012	Progresja choroby	126 (15,1)	832	325 (40,6)	801	0,26 (0,21; 0,33)	-0,25 (-0,30; -0,21)	TAK
Częstość występowania progresji choroby oceniana na podstawie stężenia PSA									
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)	ENZ: 19,4; PLC: 5,5 Data odcięcia: 16.09.2013	Progresja choroby oceniana na podstawie stężenia PSA	532 (61,0)	872	548 (64,9)	845	0,85 (0,70; 1,03)	-0,04 (-0,08; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

**według danych przedstawionych w publikacji *Beer 2014* okres obserwacji wynosił wówczas 12 mies.

3.10.5. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, zarówno ta oceniana na podstawie stężenia PSA (redukcja stężenia PSA $\geq 50\%$ oraz $\geq 90\%$ względem wartości początkowych), jak i oceniana na podstawie zajęcia tkanek miękkich według kryteriów RECIST (w populacji chorych z mierzalną chorobą), występowała istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej PLC.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST)									
PREVAIL (Beer 2014)	Okolo 22** Data odcięcia: 16.09.2013	Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa)	233 (58,8)	396	19 (5,0)	381	27,23 (16,47; 45,03)	0,54 (0,49; 0,59)	TAK
		Całkowita odpowiedź na leczenie	78 (19,7)	396	4 (1,0)	381	23,12 (8,37; 63,84)	0,19 (0,15; 0,23)	TAK
		Częściowa odpowiedź na leczenie	155 (39,1)	396	15 (3,9)	381	15,69 (9,01; 27,32)	0,35 (0,30; 0,40)	TAK
PREVAIL (EMA 2014)		Choroba stabilna	128 (32,3)	396	210 (55,1)	381	0,39 (0,29; 0,52)	-0,23 (-0,30; -0,16)	TAK
Progresja choroby		21 (5,3)	396	124 (32,5)	381	0,12 (0,07; 0,19)	-0,27 (-0,32; -0,22)	TAK	
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA									
PREVAIL (Beer 2014)	Okolo 22** Data odcięcia: 16.09.2013	Redukcja stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych	666 (78,0)	854	27 (3,5)	777	98,40 (64,87; 149,27)	0,75 (0,71; 0,78)	TAK
		Redukcja stężenia PSA $\geq 90\%$ względem wartości początkowych	400 (46,8)	854	9 (1,2)	777	75,18 (38,44; 147,04)	0,46 (0,42; 0,49)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

**w badaniu nie podano dokładnego OBS dla tego punktu końcowego, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych (16.09.2013), przedstawionego w publikacji PREVAIL (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia (mediana) wynosił 16,6 miesiąca w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie PLC

3.10.6. Leczenie przeciwnowotworowe

3.10.6.1. Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego

Zarówno w przypadku czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego ogółem (tj. terapii cytotoksycznej lub hormonalnej), jak i czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad PLC.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 20.

Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego [mies.]								
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013	Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego ogółem	22,8 (20,5; 25,2)	872	7,4 (6,6; 8,2)	845	0,27 (0,24; 0,31)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 19,6; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013	Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej	28,0 (25,8; n/o)**	872	10,8 (9,7; 12,2)**	845	0,35 (0,30; 0,40)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

**wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

3.10.6.2. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego

W grupie przyjmującej ENZ istotnie statycznie mniejszy odsetek chorych niż w grupie stosującej PLC przyjmował leczenie przeciwnowotworowe, które po wystąpieniu progresji było dozwolone przez protokół (zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i w podziale na rodzaj stosowanego leczenia). Jedynie w przypadku podgrupy chorych stosujących sipuleucel-T, nieznacznie częściej lek ten podawano u chorych w grupie ENZ w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 1,4% i 1,2% chorych dla daty odcięcia 16.09.2013 r. oraz 1,9% i 1,3% dla daty odcięcia 01.06.2014 r.), a różnica między grupami nie była znamienne statystycznie. Mimo, że leczenie przeciwnowotworowe otrzymywano częściej w grupie PLC,

także w przypadku podgrupy chorych leczonych dichlorkiem radu-223 oraz stosujących inne niż docetaksel lub kabazytaksel pierwsze leczenie chemioterapeutyczne, nie odnotowano znamienne statystycznych różnic między grupami.

Analiza w podgrupach w zależności od wieku chorych wykazała podobne wyniki, wskazując na mniejszą liczbę chorych w grupie ENZ niż w grupie PLC stosujących leczenie przeciwnowotworowe. Różnice między grupami były znamienne statystycznie, oprócz podgrupy chorych leczonych sipuleucelem-T (przy czym nieznacznie częściej lek ten podawano u chorych w wieku <75. r.ż. w grupie ENZ) oraz chorych w wieku ≥75 lat stosujących enzalutamid, gdzie nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic między grupami.

Wynik dla 31-miesięcznego okresu obserwacji (mediana) należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ w analizie uwzględniono także dane z etapu otwartego badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego										
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013	Leczenie przeciwnowotworowe	Ogółem	382 (43,8)	872	642 (76,0)	845	0,25 (0,20; 0,30)	-0,32 (-0,37; -0,28)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014		Ogółem	457 (52,4)	872	685 (81,1)	845	0,26 (0,21; 0,32)	-0,29 (-0,33; -0,24)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013		Ogółem u chorych, u których odnotowano korzyść w OS	351 (40,3)	872	594 (70,3)	845	0,28 (0,23; 0,35)	-0,30 (-0,35; -0,26)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014		Docetaksel	286 (32,8)	872	479 (56,7)	845	0,37 (0,31; 0,45)	-0,24 (-0,28; -0,19)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014		Docetaksel	358 (41,1)	872	504 (59,6)	845	0,47 (0,39; 0,57)	-0,19 (-0,23; -0,14)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013		Octan abirateronu	179 (20,5)	872	385 (45,6)	845	0,31 (0,25; 0,38)	-0,25 (-0,29; -0,21)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014		Octan abirateronu	256 (29,4)	872	417 (49,3)	845	0,43 (0,35; 0,52)	-0,20 (-0,25; -0,15)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013		Kabazytaksel	51 (5,8)	872	110 (13,0)	845	0,42 (0,29; 0,59)	-0,07 (-0,10; -0,04)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014		Kabazytaksel	79 (9,1)	872	149 (17,6)	845	0,47 (0,35; 0,62)	-0,09 (-0,12; -0,05)	TAK
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013		Sipuleucel-T	12 (1,4)	872	10 (1,2)	845	1,17 (0,50; 2,71)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N				
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014	Enzalutamid		17 (1,9)	872	11 (1,3)	845	1,51 (0,70; 3,24)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE	
PREVAIL (Beer 2014)	ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013			9 (1,0)	872	37 (4,4)	845	0,23 (0,11; 0,47)	-0,03 (-0,05; -0,02)	TAK	
PREVAIL (Beer 2017)	31; Data odcięcia: 01.06.2014			21 (2,4)**	872	249 (29,5)**	845	0,06 (0,04; 0,09)	-0,27 (-0,30; -0,24)	TAK	
			Dichlorek radu-223	16 (1,8)	872	22 (2,6)	845	0,70 (0,36; 1,34)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	
PREVAIL (EMA 2014)	ENZ: 19,6; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013	Leczenie chemioterapią cytotoksyczną	Ogółem	308 (35,3)	872	515 (60,9)	845	0,35 (0,29; 0,43)	-0,26 (-0,30; -0,21)	TAK	
			Docetaksel jako pierwsze leczenie cytotoksyczne	276 (31,7)	872	469 (55,5)	845	0,37 (0,30; 0,45)	-0,24 (-0,28; -0,19)	TAK	
			Kabazytaksel jako pierwsze leczenie cytotoksyczne	15 (1,7)	872	27 (3,2)	845	0,53 (0,28; 1,00)	-0,01 (-0,03; -0,0001)	TAK	
			Inny lek jako pierwsze leczenie cytotoksyczne	19 (2,2)	872	21 (2,5)	845	0,87 (0,47; 1,64)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE	
Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego – analiza w podgrupach											
PREVAIL (Graff 2015)	ENZ: 19,6; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013*	Leczenie przeciwnowotworowe	Docetaksel	Chorzy w wieku <75 lat	217 (39,1)	555	351 (63,5)	553	0,37 (0,29; 0,47)	-0,24 (-0,30; -0,19)	TAK
				Chorzy w wieku ≥75 lat	69 (21,8)	317	128 (43,8)	292	0,36 (0,25; 0,51)	-0,22 (-0,29; -0,15)	TAK
			Octan abirateronu i prednizon	Chorzy w wieku <75 lat	126 (22,7)	555	270 (48,8)	553	0,31 (0,24; 0,40)	-0,26 (-0,32; -0,21)	TAK
				Chorzy w wieku ≥75 lat	53 (16,7)	317	115 (39,4)	292	0,31 (0,21; 0,45)	-0,23 (-0,30; -0,16)	TAK
			Kabazytaksel	Chorzy w wieku <75 lat	46 (8,3)	555	95 (17,2)	553	0,44 (0,30; 0,63)	-0,09 (-0,13; -0,05)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa		ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
			Chorzy w wieku ≥75 lat	5 (1,6)	317	15 (5,1)	292	0,30 (0,11; 0,82)	-0,04 (-0,06; -0,01)	TAK
		Sipuleucel-T	Chorzy w wieku <75 lat	10 (1,8)	555	7 (1,3)	553	1,43 (0,54; 3,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
			Chorzy w wieku ≥75 lat	2 (0,6)	317	3 (1,0)	292	0,61 (0,10; 3,69)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
		Enzalutamid	Chorzy w wieku <75 lat	6 (1,1)	555	30 (5,4)	553	0,19 (0,08; 0,46)	-0,04 (-0,06; -0,02)	TAK
			Chorzy w wieku ≥75 lat	3 (0,9)	317	7 (2,4)	292	0,39 (0,10; 1,52)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (poza wynikami dla 31 mies. OBS: jakość danych – średnia), waga punktu końcowego – wysoka										

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

**uwzględnione wyniki obejmują 5-miesięczny etap otwarty badania, w którym 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (przejście do grupy ENZ nastąpiło 01.01.2014 r.); chorzy z grupy PLC, którzy otrzymywali ENZ w otwartym etapie badania, zostali uwzględnieni jako stosujący ENZ w kolumnie PLC

3.10.7. Powikłania kostne

3.10.7.1. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie PLC. Odnotowano natomiast istotną statystycznie i istotną klinicznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych po zastosowaniu ENZ w porównaniu z grupą kontrolną, w tym dla podgrup chorych leczonych i nieleczonych bisfosfonianami lub denosumabem na początku badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Podgrupa	ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego [mies.]								
<i>PREVAIL (Beer 2014)</i>		Ogółem	31,1 (29,5; n/o)**	872	31,3 (23,9; n/o)**	845	0,72 (0,61; 0,84)***	TAK
<i>PREVAIL (Loriot 2015)</i>	ENZ: 20,8; PLC: 19,3 Data odcięcia: 16.09.2013	Chorzy leczeni bisfosfonianami / denosumabem na początku badania	30,5 (30,5; n/o)	223	n/o (24,4; n/o)	230	0,71 (0,52; 0,98)	TAK
		Chorzy nieleczeni bisfosfonianami / denosumabem na początku badania	n/o (27,8; n/o)	649	27,2 (22,1; n//o)	615	0,71 (0,59; 0,86)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

**wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

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

3.10.7.2. Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego

W grupie ENZ rozwój pierwszego powikłania kostnego ogółem (definiowanego jako napromienianie lub zabieg chirurgiczny w obrębie kości, patologiczne złamanie kości, ucisk rdzenia kręgowego lub zmiana terapii przeciwnowotworowej w celu leczenia bólu kostnego) oraz definiowanego jako rozpoczęcie lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu

leczenia bólu kostnego spowodowanego rakiem gruczołu krokowego, odnotowano u istotnie statystycznie niższego odsetka chorych niż w grupie PLC.

W tabeli poniżej zamieszczono dane szczegółowe.

Tabela 23.
Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego									
<i>PREVAIL</i> (Beer 2014)	ENZ: 20,8; PLC: 19,3 Data odcięcia: 16.09.2013	Ogółem	278 (31,9)	872	309 (36,6)	845	0,81 (0,66; 0,99)	-0,05 (-0,09; -0,002)	TAK
<i>PREVAIL</i> (EMA 2014)		Naświetlanie kości	181 (20,8)	872	208 (24,6)	845	0,80 (0,64; 1,01)	-0,04 (-0,08; 0,001)	NIE
		Zabieg chirurgiczny w obrębie kości	11 (1,3)	872	11 (1,3)	845	0,97 (0,42; 2,25)	-0,0004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Złamanie patologiczne	39 (4,5)	872	31 (3,7)	845	1,23 (0,76; 1,99)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		Ucisk rdzenia kręgowego	39 (4,5)	872	40 (4,7)	845	0,94 (0,60; 1,48)	-0,003 (-0,02; 0,02)	NIE
		Rozpoczęcie lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego spowodowanego rakiem gruczołu krokowego	16 (1,8)	872	29 (3,4)	845	0,53 (0,28; 0,98)	-0,02 (-0,03; -0,0008)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka									
*mediany	OBS	uzupełniono	na	podstawie	publikacji	EMA	2014		

3.10.8. Nasilenie bólu

3.10.8.1. Zmiana nasilenia bólu

Analiza nasilenia bólu oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P (podskali PCS) wykazała mniejsze nasilenie bólu w grupie badanej w porównaniu z grupą PLC. Różnica między grupami nie była jednak znamienna statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na korzyść grupy badanej zaobserwowano natomiast w odniesieniu do oceny nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza BPI-SF dla wyniku ogółem i bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym. Według autorów publikacji *Loriot 2015*, znamienne statystycznie różnice między grupami, z korzyścią dla grupy ENZ odnotowano także w przypadku największego bólu, średniego bólu i bólu ocenianego w chwili obecnej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 24.

Zmiana w wynikach dotyczących oceny nasilenia bólu na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		PLC		MD (95% CI)**	IS
			Średnia skorygowana (SD)*	N	Średnia skorygowana (SD)*	N		
Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych (analiza MMRM ^{^^^}) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P								
<i>PREVAIL (Loriot 2015)</i>	14,2	Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty) dotycząca nasilenia bólu	-1,37 (5,91)	872	-1,87 (9,01)	845	0,50 (-0,22; 1,22)	NIE
Zmiana nasilenia bólu względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza BPI-SF								
<i>PREVAIL (Loriot 2015)</i>	5,8	Ból (wynik ogółem dla największego, średniego, najmniejszego bólu oraz bólu w chwili obecnej)	0,52 (2,66)	872	0,79 (2,91)	845	-0,27 (-0,53; -0,01)	TAK
		Największy ból	0,90 (4,13)	872	1,30 (4,65)	845	-0,40 (-0,82; 0,02)	NIE***
		Średni ból	0,54 (2,95)	872	0,82 (3,49)	845	-0,28 (-0,59; 0,03)	NIE^
		Najmniejszy ból	0,49 (2,36)	872	0,58 (2,91)	845	-0,09 (-0,34; 0,16)	NIE
		Ból w chwili obecnej	0,44 (2,66)	872	0,64 (2,91)	845	-0,20 (-0,46; 0,06)	NIE^^
		Ból wpływający na funkcjonowanie w życiu codziennym	0,58 (3,25)	872	0,99 (3,49)	845	-0,41 (-0,73; -0,09)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*wartości SD obliczono na podstawie 95% CI podanych w badaniu

**mimo, że w badaniu podano wartości MD, aby zachować spójność w analizie, wykonano obliczenia własne, ewentualne rozbieżności dotyczące istotności statystycznej wyników opatrzono komentarzem

***na podstawie wartości MD podanej przez autorów publikacji (-0,40 (-0,66; -0,15)) wynik był istotny statystycznie

^na podstawie wartości MD podanej przez autorów publikacji (-0,28 (-0,48; -0,08)) wynik był istotny statystycznie

^^na podstawie wartości MD podanej przez autorów publikacji (-0,20 (-0,38; -0,02)) wynik był istotny statystycznie

^^^definicja zgodna z przedstawioną w rozdziale 3.10.3.1 dla oceny jakości życia

3.10.8.2. Czas do zwiększenia nasilenia bólu

Zarówno w przypadku oceny nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza FACT-P, jak i BPI-SF, zaobserwowano dłuższą medianę czasu do zwiększenia nasilenia bólu w grupie ENZ. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Według autorów badania *Loriot 2015*, wyniki te były spójne z otrzymanymi w ramach analizy wrażliwości (w odniesieniu do kwestionariusza

FACT-P, w której progresję traktowano jako zdarzenie łącznie z pogorszeniem jakości życia. Natomiast progresję według kwestionariusza BPI-SF oceniano jako wzrost ≥ 2 punkty względem wartości początkowych).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Czas do zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania PREVAIL

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]*	Punkt końcowy	ENZ		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza FACT-P [mies.]								
<i>PREVAIL (Loriot 2015)</i>	ENZ: 16,6; PLC: 5,6 Data odcięcia: 16.09.2013	Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty) dotycząca nasilenia bólu	8,3 (8,2; 11,1)	872	2,8 (2,8; 5,4)	845	0,58 (0,51; 0,67)	TAK
Czas do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF [mies.]								
<i>PREVAIL (Loriot 2015)</i>	Okolo 22** Data odcięcia: 16.09.2013	Progresja nasilenia największego bólu (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	5,7 (5,6; 5,7)	872	5,6 (5,4; 5,6)	845	0,62 (0,53; 0,74)	TAK
		Progresja nasilenia średniego bólu (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	5,7 (5,6; 5,7)	872	5,6 (3,1; 5,6)	845	0,60 (0,51; 0,71)	TAK
		Progresja nasilenia bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym (wzrost $\geq 50\%$ SD względem wartości początkowych)	5,8 (5,7; n/o)	872	5,6 (5,6; 5,7)	845	0,57 (0,48; 0,69)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka								

*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

**w badaniu nie podano dokładnego OBS dla tego punktu końcowego, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych (16.09.2013), przedstawionego w publikacji *PREVAIL* (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia (mediana) wynosił 16,6 miesiąca w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie PLC

3.10.8.3. Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu

Zwiększenie nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF obserwowano u większego odsetka chorych w grupie kontrolnej niż w grupie chorych leczonych ENZ. Istotną statystycznie różnicę odnotowano w przypadku progresji nasilenia średniego bólu (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych) oraz progresji nasilenia bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym (wzrost $\geq 50\%$ SD względem wartości początkowych). Przedstawione przez autorów publikacji *Loriot 2015* wyniki analizy wrażliwości (wzrost ≥ 2 punkty względem wartości początkowych) wykazały spójne rezultaty z analizą podstawową, wskazując także na istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść ENZ w odniesieniu do progresji największego bólu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 26.
Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania *PREVAIL*

Badanie (publikacja)	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF										
<i>PREVAIL</i> (Loriot 2015)	5,8	Progresja nasilenia bólu	Wynik ogółem dla największego, średniego, najmniejszego bólu oraz bólu w chwili obecnej	225 (32,2)	698	134 (37,4)	358	0,80 (0,61; 1,04)	-0,05 (-0,11; 0,01)	NIE
			Największy ból (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	225 (31,9)	705	135 (37,5)	360	0,78 (0,60; 1,02)	-0,06 (-0,12; 0,005)	NIE
			Średni ból (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	201 (28,5)	705	124 (34,5)	359	0,76 (0,58; 0,99)	-0,06 (-0,12; -0,0009)	TAK
			Najmniejszy ból (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	185 (26,2)	707	99 (27,5)	360	0,93 (0,70; 1,24)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE
			Ból w chwili obecnej (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	156 (22,1)	705	94 (26,2)	359	0,80 (0,60; 1,08)	-0,04 (-0,10; 0,01)	NIE
			Ból wpływający na funkcjonowanie w życiu codziennym (wzrost $\geq 50\%$ SD względem wartości początkowych)	153 (22,7)	675	101 (29,4)	344	0,71 (0,53; 0,95)	-0,07 (-0,12; -0,01)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – wysoka										

3.11. Ocena skuteczności ENZ vs AA – porównanie pośrednie

Ocena skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu została przeprowadzona na podstawie badań *PREVAIL* i *COU-AA-302* na drodze porównania pośredniego przez wspólną referencję – PLC.

Porównanie przeprowadzono względem następujących punktów końcowych (zbieżnych pod względem definicji i okresu obserwacji):

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ czas przeżycia całkowitego – **pierwszorzędowy punkt końcowy** – analiza ogółem oraz w podgrupach;
- ⊕ jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P (zmiana jakości życia oraz czas do pogorszenia jakości życia);
- ⊕ progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) i/lub stężenia PSA (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- ⊕ odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA;
- ⊕ leczenie przeciwnowotworowe (czas do rozpoczęcia oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego);
- ⊕ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF (czas do zwiększenia nasilenia bólu).

W badaniu *PREVAIL* mediana czasu trwania leczenia ENZ wynosiła: 16,6 (zakres: 0,2; 35,6) mies., natomiast PLC 4,6 (zakres: 0,1; 31,7) mies. W badaniu *COU-AA-302* czas trwania terapii wynosił (mediana) 13,80 (zakres: 0,3; 29,9) mies. i 8,28 (0,1; 28,1) mies., odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Czas raportowania w obu badaniach był zróżnicowany, w zależności od ocenianego punktu końcowego, co przedstawiono w każdym z podrozdziałów. Mediany okresu obserwacji w badaniu *PREVAIL* uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*.

Ze względu na znaczne różnice w czasie trwania leczenia w grupie badanej i kontrolnej w obu badaniach oraz między czasem terapii ENZ i AA, odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH. Ponadto, pomimo porównywalnych okresów obserwacji (przy

różnicach w okresie leczenia) dla części punktów końcowych, dla nich również nie obliczano parametrów NNT i/lub NNH, ponieważ zgodnie z ich definicją pierwszorzędowe znaczenie dla ich interpretacji ma okres leczenia a nie okres obserwacji.

Porównanie pośrednie wykonano w miarę możliwości dla najbardziej zbliżonych okresów raportowania. W przypadku braku takiej możliwości, uwzględniano wyniki dla bardziej rozbieżnych okresów obserwacji, jednakże nie różniących się między grupami ENZ i AA i między grupami kontrolnymi o więcej niż 10 mies.

Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany, w zależności od ocenianego punktu końcowego. Szczególnie w badaniu *PREVAIL* wykorzystano różne daty odcięcia dla ocenianych punktów końcowych, które przedstawiono przy każdym z analizowanych wyników. Z kolei, w badaniu *COU-AA-302* część wyników przedstawiono dla okresu raportowania odpowiadającemu II analizie okresowej, dla której okres obserwacji wynosił 22,2 mies. (data odcięcia: 20.12.2011) oraz dla III analizy okresowej, dla której czas raportowania wynosił 27,1 mies. (data odcięcia: 22.05.2012).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Zgony

W odniesieniu do częstości występowania zgonów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W odniesieniu do zgonów, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku okres obserwacji między badaniami był nieznacznie rozbieżny, przez co wyniki należy traktować z ostrożnością.

Dla III analizy okresowej badania *COU-AA-302* (mediana okresu obserwacji: 27,1 mies.) wykonano pośrednie z najbardziej zbliżonym okresem raportowania z badania *PREVAIL* (mediana okresu obserwacji w grupie ENZ: 26,2 mies. oraz w 26,5 mies. w grupie PLC) oraz dla wyników z analizy końcowej badania (mediana okresu obserwacji: 31 mies.). Mimo, że czas raportowania dla tego porównania był nieznacznie rozbieżny, zdecydowano się go przedstawić, gdyż obejmuje on okres, gdy chorzy z grupy PLC przeszli do grup badanych

(167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ oraz 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Punkt końcowy	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=0,99 (0,71; 1,37)	NIE
	241 (27,6)	872	299 (35,4)	845	OR=0,70 (0,57; 0,86) RD=-0,08 (-0,12; -0,03)	147 (26,9)	546	186 (34,3)	542	OR=0,71 (0,54; 0,91) RD=-0,07 (-0,13; -0,02)		
	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 26,2; PLC: 26,5 Data odcięcia: 15.01.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					OR=0,93 (0,69; 1,27)	NIE
	299 (34,3)	872	357 (42,2)	845	OR=0,71 (0,59; 0,87) RD=-0,08 (-0,13; -0,03)	200 (36,6)	546	234 (43,2)	542	OR=0,76 (0,60; 0,97) RD=-0,07 (-0,12; -0,01)		
	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					OR=0,99 (0,73; 1,34)	NIE
	368 (42,2)	872	416 (49,2)	845	OR=0,75 (0,62; 0,91) RD=-0,07 (-0,12; -0,02)	200 (36,6)	546	234 (43,2)	542	OR=0,76 (0,60; 0,97) RD=-0,07 (-0,12; -0,01)		
Zgony, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=0,52 (0,19; 1,38)	NIE

Punkt końcowy	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
	35 (4,0)	871	29 (3,4)	844	OR=1,18 (0,71; 1,94) RD=0,01 (-0,01; 0,02)	18 (3,3)	542	8 (1,5)	540	OR=2,28 (0,98; 5,30) RD=0,02 (0,0002; 0,04)	RD=-0,01 (-0,03; 0,01)	
Z powodu istniejącej choroby*	14 (1,6)	871	14 (1,7)	844	OR=0,97 (0,46; 2,04) RD=-0,0005 (-0,01; 0,01)	7 (1,3)	542	3 (0,6)	540	OR=2,34 (0,60; 9,10) RD=0,01 (-0,004; 0,02)	OR=0,41 (0,09; 1,95) RD=-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Z powodu innych przyczyn	17 (2,0)	871	14 (1,7)	844	OR=1,18 (0,58; 2,41) RD=0,003 (-0,01; 0,02)	10 (1,8)	542	4 (0,7)	540	OR=2,52 (0,79; 8,08) RD=0,01 (-0,002; 0,02)	OR=0,47 (0,12; 1,83) RD=-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Z nieznanymi przyczynami	4 (0,5)	871	1 (0,1)	844	OR=3,89 (0,43; 34,87) RD=0,003 (-0,002; 0,01)	1 (0,2)	542	1 (0,2)	540	OR=1,00 (0,06; 15,97) RD=-0,000007 (-0,01; 0,01)	OR=3,89 (0,11; 135,87) RD=0,003 (-0,01; 0,01)	NIE

GRADE: jakość danych – średnia dla zgonów ogółem, niska dla zgonów, które wystąpiły w ciągu 30 dni od zaprzestania stosowania leku, waga punktu końcowego – krytyczna

*w badaniu PREVAIL przyczyną tych zgonów była progresja choroby

3.11.2. Czas przeżycia całkowitego

Porównanie pośrednie przeprowadzone dla oceny czasu przeżycia całkowitego wykonano dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a także dla analizy końcowej (ostatecznej przedstawionej w badaniu) badania *PREVAIL* (mediana okresu obserwacji: 31 mies.) oraz III analizy okresowej z badania *COU-AA-302* (mediana okresu obserwacji: 27,1 mies.).

Analiza czasu przeżycia całkowitego w populacji ogółem nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami ENZ i AA.

W przypadku analizy w podgrupach chorych osiągnięto podobne wyniki jak dla populacji ogółem, poza podgrupą chorych w wieku ≥ 75 lat, w której wykazano, iż ENZ powoduje statystycznie istotnie większe wydłużenie czasu przeżycia całkowitego względem AA. W opinii analityków różnica ta nie jest istotna klinicznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 28.

Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa		Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014, Beer 2017)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Rathkopf 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		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 całkowitego (OS) [mies.] – populacja ogółem													
Ogółem		OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,95 (0,72; 1,24)	NIE
		32,4 (30,1; n/o)*^	872	30,2 (28,0; n/o)*	845	0,71 (0,60; 0,84)	n/o (n/o; n/o)*	546	27,2 (26,0; n/o)*	542	0,75 (0,61; 0,93)		
		OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 26,2; PLC: 26,5 Data odcięcia: 15.01.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					0,92 (0,73; 1,17)	NIE
		n/o (31,7; n/o)*	872	31,0 (28,9; n/o)*	845	0,73 (0,63; 0,85)	35,3 (31,2; 35,3)*	546	30,1 (27,3; 34,1)*	542	0,79 (0,66; 0,95)		
		OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					0,97 (0,78; 1,22)	NIE
		35,3 (32,2; n/o)	872	31,3 (28,8; 34,2)	845	0,77 (0,67; 0,88)	35,3 (31,2; 35,3)*	546	30,1 (27,3; 34,1)*	542	0,79 (0,66; 0,95)		
Czas przeżycia całkowitego (OS) [mies.] – analiza w podgrupach**													
Podgrupa		OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,99 (0,70; 1,38)	NIE
ECOG na początku	0	32,4 (b/d)	584	n/o (b/d)	585	0,70 (0,56; 0,87)	n/o (b/d)	416	27,2 (b/d)	414	0,71 (0,55; 0,92)		

Podgrupa		Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014, Beer 2017)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Rathkopf 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
badania	1	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					1,05 (0,79; 1,41)	NIE
		37,1 (b/d)	584	35,3 (b/d)	585	0,80 (0,67; 0,96)	35,3 (b/d)	416	30,3 (b/d)	414	0,76 (0,60; 0,95)		
		OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,80 (0,50; 1,29)	NIE
		27,9 (b/d)	288	26,9 (b/d)	260	0,69 (0,53; 0,90)	n/o (b/d)	130	26,4 (b/d)	128	0,86 (0,58; 1,28)		
Wiek ≥75 lat	1	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					0,76 (0,50; 1,17)	NIE
		31,7 (b/d)	288	25,4 (b/d)	260	0,68 (0,54; 0,86)	28,3 (b/d)	130	26,4 (b/d)	128	0,89 (0,62; 1,26)		
		OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,24 (0,15; 0,39)	TAK
		n/o (b/d)	303	3,7 (b/d)	284	0,17 (0,12; 0,24)	n/o (b/d)	185	23,8 (b/d)	165	0,71 (0,51; 1,00)		
Region	Ameryka Północna	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					0,84 (0,58; 1,22)	NIE
		32,6 (b/d)	317	24,6 (b/d)	292	0,62 (0,50; 0,78)	28,6 (b/d)	185	25,6 (b/d)	165	0,74 (0,55; 1,00)		
		OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					1,26 (0,81; 1,95)	NIE
		32,4 (b/d)	218	n/o (b/d)	208	0,83 (0,60; 1,16)	n/o (b/d)	297	27,2 (b/d)	275	0,66 (0,49; 0,88)		

Podgrupa		Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014, Beer 2017)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Rathkopf 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
		OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					1,22 (0,83; 1,81)	NIE
		37,9 (b/d)	218	35,3 (b/d)	208	0,88 (0,66; 1,17)	35,3 (b/d)	297	30,2 (b/d)	275	0,72 (0,55; 0,94)		
Stężenie PSA na początku badania ^{^^}	≤mediany	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					1,01 (0,55; 1,85)	NIE
		n/o (b/d)	420	n/o (b/d)	440	0,78 (0,58; 1,05)	n/o (b/d)	264	n/o (b/d)	282	0,77 (0,38; 1,09)		
		OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					1,10 (0,75; 1,62)	NIE
		n/o (b/d)	420	n/o (b/d)	440	0,86 (0,68; 1,09)	35,3 (b/d)	264	33,2 (b/d)	282	0,78 (0,58; 1,06)		
	>mediany	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,85 (0,54; 1,32)	NIE
		28,0 (b/d)	452	23,0 (b/d)	404	0,61 (0,49; 0,75)	26,9 (b/d)	282	23,8 (b/d)	260	0,72 (0,43; 0,94)		
		OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					0,83 (0,62; 1,12)	NIE
		30,1 (b/d)	452	22,5 (b/d)	404	0,65 (0,55; 0,77)	28,6 (b/d)	282	25,7 (b/d)	260	0,78 (0,61; 0,99)		
Stężenie LDH na początku badania ^{^^^}	≤mediany	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,72 (0,46; 1,14)	NIE
		n/o (b/d)	443	n/o (b/d)	423	0,57 (0,43; 0,76)	n/o (b/d)	268	27,5 (b/d)	283	0,79 (0,55; 1,12)		

Podgrupa		Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014, Beer 2017)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Rathkopf 2014)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
		OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					0,80 (0,55; 1,15)	NIE
		37,9 (b/d)	443	n/o (b/d)	423	0,74 (0,60; 0,93)	35,3 (b/d)	268	34,7 (b/d)	283	0,93 (0,69; 1,24)		
	>mediany	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					1,16 (0,82; 1,63)	NIE
		30,1 (b/d)	428	26,0 (b/d)	421	0,80 (0,65; 0,99)	n/o (b/d)	278	23,6 (b/d)	259	0,69 (0,53; 0,91)		
		OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					1,18 (0,87; 1,60)	NIE
		29,5 (b/d)	428	25,3 (b/d)	421	0,80 (0,67; 0,96)	n/o (b/d)	278	24,3 (b/d)	259	0,68 (0,53; 0,87)		
	GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014 (dla porównania ENZ vs PLC) oraz EMA 2012 (dla porównania AA vs PLC)

**wartości N dla porównania AA vs PLC uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2012

^zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji EMA 2014, w tabeli 17., 95% CI dla OS wynosił (31,7; n/o). Za prawidłową przyjęto natomiast wartość (30,1; n/o), którą przedstawiono w tej samej publikacji w tabeli 31. oraz w ChPL Xtandi™ w rozdziale 5.1 w tabeli 2.

^^w badaniu PREVAIL mediana stężenia PSA wynosiła 51,10 µg/l w obu grupach, natomiast w badaniu COU-AA-302 w grupie AA wynosiła 42,0 µg/l, a w grupie PLC 37,7 µg/l

^^^w badaniu PREVAIL mediana stężenia LDH wynosiła w obu grupach 185,0 U/l, natomiast w badaniu COU-AA-302 w grupie AA wynosiła 187,0 U/l, a w grupie PLC 184,0 U/l

3.11.3. Jakość życia

3.11.3.1. Zmiana jakości życia

Dla wyniku ogółem i większości ocenianych domen kwestionariusza FACT-P nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic między grupami. Wyjątkiem była ocena stanu emocjonalnego chorych (EWB), gdzie w grupie chorych leczonych ENZ uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik niż u chorych leczonych AA. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na nieznaczne rozbieżności w okresie obserwacji oraz z powodu różnic w wartościach za pomocą których oceniano jakość życia w poszczególnych badaniach – średnia skorygowana (SD) w badaniu *PREVAIL* oraz LSM⁵³ (SD) w badaniu *COU-AA-302*. Ponadto, w badaniu *COU-AA-302* dane zostały odczytane z wykresu, co także stanowi ograniczenie w analizie wyników.

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

⁵³ ang. *least square mean* – średnia najmniejszych kwadratów

Tabela 29.
Porównanie pośrednie zmian jakości życia na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Loriot 2015)					Badanie COU-AA-302 (Cella 2016)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		MD (95% CI)	AA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia skorygowana (SD)*	N	Średnia skorygowana (SD)*	N		LSM (SD)**	N	LSM (SD)**	N			
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P												
Wynik ogółem	OBS [mies.]: 14,2					OBS [mies.]: 12					3,45 (-0,28; 7,18)	NIE
	-5,08 (27,17)	872	-10,87 (38,98)	845	5,79 (2,60; 8,98)	-0,95 (15,38)	527	-3,29 (14,68)	526	2,34 (0,40; 4,28)		
Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)	-1,99 (9,74)	872	-3,18 (14,83)	845	1,19 (-0,0007; 2,38)	-0,06 (5,02)	520	-1,03 (4,56)	520	0,97 (0,39; 1,55)	0,22 (-1,10; 1,54)	NIE
PWB (Stan fizyczny)	-2,61 (7,09)	872	-3,53 (10,46)	845	0,92 (0,07; 1,77)	-0,95 (2,98)	526	-1,66 (5,96)	525	0,71 (0,14; 1,28)	0,21 (-0,81; 1,23)	NIE
EWB (Stan emocjonalny)	0,19 (5,61)	872	-1,03 (9,01)	845	1,22 (0,51; 1,93)	0,66 (2,98)	526	0,28 (3,66)	523	0,38 (-0,02; 0,78)	0,84 (0,03; 1,65)	TAK
SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	0,57 (7,38)	872	-0,26 (10,76)	845	0,83 (-0,05; 1,71)***	-0,02 (4,59)	527	-0,02 (5,26)	523	0,00 (-0,60; 0,60)	0,83 (-0,24; 1,90)	NIE
FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	-1,95 (8,27)	872	-3,11 (11,92)	845	1,16 (0,19; 2,13)	-0,13 (4,59)	526	-0,95 (5,25)	522	0,82 (0,22; 1,42)	0,34 (-0,80; 1,48)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartości SD obliczono na podstawie 95% CI podanych w badaniu

**wartości LSM (SE) odczytano z wykresu; na podstawie wartości SE obliczono SD

***według autorów publikacji, wynik ten był istotny statystycznie

W przypadku badania *PREVAIL*, w celu zachowania spójności w analizie, przedstawiono obliczenia własne wartości MD (95% CI). Jednakże wykonano także analizę wrażliwości na podstawie wyników podanych przez autorów badania. Miało to na celu ocenę ewentualnych różnic w porównaniu pośrednim opartym na obliczeniach własnych i wartości podanych przez autorów publikacji *Loriot 2015*.

Analiza wrażliwości wykazała rozbieżność z wynikami otrzymanymi w ramach porównania pośredniego na podstawie obliczeń własnych badania *PREVAIL* dla wyniku ogółem. Wykazano, iż w grupie chorych leczonych ENZ uzyskano istotnie statystycznie korzystniejszy wynik niż u chorych leczonych AA. W przypadku pozostałych domen kwestionariusza

FACT-P wyniki były zgodne z otrzymanymi w porównaniu pośrednim przedstawionym w tabeli (Tabela 29).

Poniższa tabela przedstawia analizę wrażliwości oceny zmiany jakości życia względem wartości początkowych ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P.

Tabela 30.
Porównanie pośrednie zmian jakości życia na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302 – analiza wrażliwości

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Loriot 2015)					Badanie COU-AA-302 (Cella 2016)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		MD (95% CI)**	AA		PLC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	Średnia skorygowana (SD)*	N	Średnia skorygowana (SD)*	N		LSM (SD)***	N	LSM (SD)***	N			
Zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P												
Wynik ogółem	OBS [mies.]: 14,2					OBS [mies.]: 12					3,46 (0,20; 6,72)	TAK
	-5,08 (27,17)	872	-10,87 (38,98)	845	5,80 (3,18; 8,41)	-0,95 (15,38)	527	-3,29 (14,68)	526	2,34 (0,40; 4,28)		
Podskala PSC (Podskala dla raka prostaty)	-1,99 (9,74)	872	-3,18 (14,83)	845	0,50 (-0,12; 1,12)	-0,06 (5,02)	520	-1,03 (4,56)	520	0,97 (0,39; 1,55)	-0,47 (-1,32; 0,38)	NIE
PWB (Stan fizyczny)	-2,61 (7,09)	872	-3,53 (10,46)	845	0,92 (0,21; 1,63)	-0,95 (2,98)	526	-1,66 (5,96)	525	0,71 (0,14; 1,28)	0,21 (-0,70; 1,12)	NIE
EWB (Stan emocjonalny)	0,19 (5,61)	872	-1,03 (9,01)	845	1,23 (0,62; 1,84)	0,66 (2,98)	526	0,28 (3,66)	523	0,38 (-0,02; 0,78)	0,85 (0,12; 1,58)	TAK
SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	0,57 (7,38)	872	-0,26 (10,76)	845	0,84 (0,13; 1,54)	-0,02 (4,59)	527	-0,02 (5,26)	523	0,00 (-0,60; 0,60)	0,84 (-0,09; 1,77)	NIE
FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	-1,95 (8,27)	872	-3,11 (11,92)	845	1,16 (0,35; 1,97)	-0,13 (4,59)	526	-0,95 (5,25)	522	0,82 (0,22; 1,42)	0,34 (-0,67; 1,35)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartości SD obliczono na podstawie 95% CI podanych w badaniu

**wartości podane przez autorów badania

***wartości LSM (SE) odczytano z wykresu; na podstawie wartości SE obliczono SD

3.11.3.2. Czas do pogorszenia jakości życia

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P dla wyniku ogółem i w poszczególnych domenach. Ze względu na niewielką rozbieżność w okresie obserwacji, wyniki należy traktować z ostrożnością.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 31.
Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia jakości życia na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Beer 2014, Loriot 2015)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Basch 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P [mies.]												
Wynik ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 16,6; PLC: 5,6 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,81 (0,65; 1,01)	NIE
	11,3 (11,1; 13,9)*	872	5,6 (5,5; 5,6)*	845	0,63 (0,54; 0,72)**	12,7 (11,1; 14,0)*	527	8,3 (7,4; 10,6)*	526	0,78 (0,66; 0,92)		
Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)	5,7 (5,6; 8,3)	872	2,8 (2,8; 3,0)	845	0,69 (0,60; 0,78)	11,1 (8,6; 13,8)	527	5,8 (5,5; 8,3)	526	0,70 (0,60; 0,83)	0,99 (0,80; 1,21)	NIE
PWB (Stan fizyczny)	10,8 (8,3; 11,1)	872	5,6 (5,5; 5,6)	845	0,74 (0,65; 0,85)	14,8 (13,6; 16,8)	527	11,1 (9,1; 13,8)	526	0,76 (0,64; 0,90)	0,97 (0,78; 1,21)	NIE
EWB (Stan emocjonalny)	19,5 (16,6; 25,1)	872	11,0 (8,3; 11,4)	845	0,67 (0,57; 0,79)	22,1 (17,4; n/o)	527	14,2 (13,3; 19,5)	526	0,71 (0,59; 0,87)	0,94 (0,73; 1,22)	NIE
SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)	24,9 (14,2; n/o)	872	8,5 (6,0; 13,9)	845	0,74 (0,63; 0,86)	18,4 (13,8; n/o)	527	16,6 (11,1; n/o)	526	0,94 (0,78; 1,14)	0,79 (0,62; 1,01)	NIE
FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)	8,5 (8,3; 11,1)	872	3,1 (2,9; 5,6)	845	0,72 (0,62; 0,82)	13,3 (11,0; 15,7)	527	8,4 (7,4; 10,1)	526	0,76 (0,64; 0,90)	0,95 (0,76; 1,18)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji Loriot 2015 (dla porównania ENZ vs PLC) oraz Basch 2013 (dla porównania AA vs PLC)

**według publikacji Loriot 2015 HR (95% CI) wynosił 0,62 (0,54; 0,72), nie ustalono przyczyny rozbieżności wyników

3.11.4. Progresja choroby

3.11.4.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego była zbliżona w grupie ENZ (19,7 mies.) oraz w grupie AA (16,5 mies.). **Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu ENZ w porównaniu z grupą AA.** Wyniki uznano za istotne klinicznie (wartość HR 0,5 uznana za istotną klinicznie⁵⁴ mieści się w zakresie 95% CI uzyskanego wyniku: HR 0,58 (0,48; 0,72)).

Podobne wyniki uzyskano dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego za pomocą stężenia PSA, gdzie mediany wynosiły odpowiednio 11,2 mies. i 11,1 mies. w grupie ENZ i AA, natomiast różnica w redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu była znamienna statystycznie na korzyść grupy leczonej ENZ. Ze względu na nieznacznie rozbieżny okres obserwacji wyniki należy traktować z ostrożnością. W opinii analityków różnice między grupami można uznać za klinicznie nieistotne (ponieważ uzyskany HR (95% CI) nie zawiera wartości HR 0,5 uznanej za istotną klinicznie⁵⁴).

Szczegółowe dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

⁵⁴ u chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy, co odpowiada wartości HR około 0,5 [24]

Tabela 32.

Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		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 oceniany na podstawie badania radiograficznego (rPFS) [mies.] (ocena badacza)												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 22,2; PLC: 22,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,58 (0,48; 0,72)	TAK
	19,7 (18,1; 22,3)	872	5,4 (4,2; 5,6)	845	0,31 (0,27; 0,35)	16,5 (13,8; 16,8)*	546	8,3 (8,05; 9,43)*	542	0,53 (0,45; 0,62)		
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia (PSA PFS) [mies.]												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,4; PLC: 5,5 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,35 (0,28; 0,43)	TAK
	11,2 (11,1; 13,7)*	872	2,8 (2,8; 2,9)*	845	0,17 (0,15; 0,20)	11,1 (8,5; 11,2)*	546	5,6 (5,4; 5,6)*	542	0,49 (0,42; 0,57)		

GRADE: jakość danych – średnia dla rPFS, niska dla PSA PFS, waga punktu końcowego – wysoka

*wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014 (dla porównania ENZ vs PLC) oraz EMA 2012 (dla porównania AA vs PLC)

3.11.4.2. Częstość występowania progresji choroby

Progresję choroby ocenianą na podstawie stężenia PSA odnotowano u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Różnica między nimi nie była znamienne statystycznie. Ponadto, ze względu na nieznaczną rozbieżność okresu obserwacji, wyniki należy traktować z ostrożnością.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Porównanie pośrednie częstości występowania progresji choroby na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa	Badanie PREVAIL (EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,4; PLC: 5,5 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=1,23 (0,90; 1,69)	NIE
	532 (61,0)	872	548 (64,9)	845	OR=0,85 (0,70; 1,03) RD=-0,04 (-0,08; 0,01)	339 (62,1)	546	381 (70,3)	542	OR=0,69 (0,54; 0,89) RD=-0,08 (-0,14; -0,03)		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka												

3.11.5. Odpowiedź na leczenie

Zarówno dla oceny częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie kryteriów RECIST, jak i na podstawie stężenia PSA zaobserwowano istotne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść grupy ENZ, poza progresją choroby którą znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie badanej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 34.

Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Punkt końcowy	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie oceny tkanek miękkich (kryteria RECIST)												
Obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa)	OBS (mediana) [mies.]: około 22** Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=9,17 (4,64; 18,10)	TAK
	233 (58,8)	396	19 (5,0)	381	OR=27,23 (16,47; 45,03) RD=0,54 (0,49; 0,59)	78 (35,5)	220	34 (15,6)	218	OR=2,97 (1,88; 4,70) RD=0,20 (0,12; 0,28)		
Całkowita odpowiedź na leczenie	78 (19,7)	396	4 (1,0)	381	OR=23,12 (8,37; 63,84) RD=0,19 (0,15; 0,23)	24 (10,9)	220	8 (3,7)	218	OR=3,21 (1,41; 7,32) RD=0,07 (0,02; 0,12)	OR=7,20 (1,95; 26,63) RD=0,12 (0,06; 0,18)	TAK
					OR=15,69 (9,01; 27,32) RD=0,35 (0,30; 0,40)					OR=2,40 (1,44; 4,01) RD=0,13 (0,05; 0,20)		
Częściowa odpowiedź na leczenie	155 (39,1)	396	15 (3,9)	381	OR=0,39 (0,29; 0,52) RD=-0,23 (-0,30; -0,16)	134 (60,9)*	220	150 (68,8)*	218	OR=0,71 (0,48; 1,05) RD=-0,08 (-0,17; 0,01)	OR=6,54 (3,07; 13,91) RD=0,22 (0,13; 0,31)	TAK
					OR=0,39 (0,29; 0,52) RD=-0,23 (-0,30; -0,16)					OR=0,71 (0,48; 1,05) RD=-0,08 (-0,17; 0,01)		
Choroba stabilna	128 (32,3)	396	210 (55,1)	381	OR=0,39 (0,29; 0,52) RD=-0,23 (-0,30; -0,16)	134 (60,9)*	220	150 (68,8)*	218	OR=0,71 (0,48; 1,05) RD=-0,08 (-0,17; 0,01)	OR=0,55 (0,34; 0,90) RD=-0,15 (-0,26; -0,04)	TAK
					OR=0,39 (0,29; 0,52) RD=-0,23 (-0,30; -0,16)					OR=0,71 (0,48; 1,05) RD=-0,08 (-0,17; 0,01)		
Progresja choroby	21 (5,3)	396	124 (32,5)	381	OR=0,12 (0,07; 0,19)	4 (1,8)*	220	33 (15,1)*	218	OR=0,10 (0,04; 0,30)	OR=1,20 (0,39; 3,69)	TAK

Punkt końcowy	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
					RD=-0,27 (-0,32; -0,22)					RD=-0,13 (-0,18; -0,08)	RD=-0,14 (-0,21; -0,07)	
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA												
Redukcja stężenia PSA ≥50% względem wartości początkowych	OBS (mediana) [mies.]: około 22** Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=19,11 (11,68; 31,26)	TAK
	666 (78,0)	854	27 (3,5)	777	OR=98,40 (64,87; 149,27)	338 (61,9)	546	130 (24,0)	542	OR=5,15 (3,96; 6,69)		
					RD=0,75 (0,71; 0,78)					RD=0,38 (0,32; 0,43)	RD=0,37 (0,30; 0,44)	
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka												

*wartości liczbowe obliczono na podstawie podanych w publikacji Ryan 2013 odsetków – wynosiły one odpowiednio dla grupy ENZ i PLC, dla choroby stabilnej: 61% i 69%, natomiast dla progresji choroby: 2% i 15%

**w badaniu nie podano dokładnego OBS dla tego punktu końcowego, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych (16.09.2013), przedstawionego w publikacji PREVAIL (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia (mediana) wynosił 16,6 miesiąca w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie PLC

3.11.6. Leczenie przeciwnowotworowe

3.11.6.1. Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego

W odniesieniu do czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad AA. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na niewielką rozbieżność czasu raportowania w obu badaniach.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 35.

Porównanie pośrednie czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Beer 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,6; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,60 (0,48; 0,75)	TAK
	28,0 (25,8; n/o)*	872	10,8 (9,7; 12,2)*	845	0,35 (0,30; 0,40)	25,2 (23,3; n/o)*	546	16,8 (14,6; 19,4)*	542	0,58 (0,49; 0,69)		
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka												

*wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014 (dla porównania ENZ vs PLC) oraz EMA 2012 (dla porównania AA vs PLC)

3.11.6.2. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka chorych stosujących leczenie przeciwnowotworowe (hormonalne lub cytotoksyczne) dla porównania pośredniego w okresie obserwacji (mediany) wynoszącym 19,8 mies. w grupie ENZ i 19,4 mies. w grupie PLC względem 22,2 mies. w badaniu *COU-AA-302*, natomiast istotne statystycznie różnice wskazujące na korzyść grupy ENZ odnotowano dla porównania pośredniego przeprowadzonego dla wyników analizy ostatecznej badania *PREVAIL* i III analizy okresowej badania *COU-AA-302*.

Istotne statystycznie różnice zaobserwowano też w podgrupie chorych leczonych kabazytakselem, gdzie znamienne statystycznie częściej lek ten podawano u chorych w grupie AA w porównaniu do grupy ENZ oraz w podgrupie chorych leczonych octanem abirateronu, który istotnie statystycznie częściej stosowany był w grupie ENZ niż AA. Należy to uznać za oczywiste, biorąc pod uwagę brak uzasadnienia klinicznego dla ponownego włączenia leczenia za pomocą AA, u chorych, u których wystąpiła progresja po tego typu terapii.

Chemioterapię cytotoksyczną stosowano znamienne statystycznie częściej w grupie AA niż ENZ.

Dla wyników III analizy okresowej badania *COU-AA-302* (mediana okresu obserwacji: 27,1 mies.), oprócz wykonania porównania pośredniego w najbardziej zbliżonym okresie obserwacji z badania *PREVAIL* (mediana okresu obserwacji w grupie ENZ: 26,2 mies. oraz w 26,5 mies. w grupie PLC), przedstawiono także porównanie z wynikami uzyskanymi w ramach analizy końcowej badania (mediana okresu obserwacji: 31 mies.). Mimo, że czas raportowania dla tego porównania był nieznacznie rozbieżny, zdecydowano się go przedstawić, gdyż obejmuje on okres, gdy chorzy z grupy PLC przeszli do grup badanych (167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ oraz 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA), poza wynikami dla chorych stosujących octan abirateronu, gdyż dla tej podgrupy chorych wyniki podano dla etapu przed zniesieniem zaślepienia badania i przejścia chorych z grupy kontrolnej do badanej.

Ze względu na nieznaczne rozbieżności w zakresie okresu obserwacji wyniki należy traktować z ostrożnością.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Porównanie pośrednie częstości stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)				OR/RD (95% CI)	Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)				Wynik porównania pośredniego		
	ENZ		PLC			AA		PLC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013				OR=0,25 (0,20; 0,30) RD=-0,32 (-0,37; -0,28)	OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011				OR=0,48 (0,35; 0,66) RD=-0,16 (-0,24; 0,09)	NIE	
	382 (43,8)	872	642 (76,0)	845		242 (44,3)	546	327 (60,3)	542			OR=0,52 (0,41; 0,67) RD=-0,16 (-0,22; -0,10)
	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014				OR=0,26 (0,21; 0,32) RD=-0,29 (-0,33; -0,24)	OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012				OR=0,46 (0,34; 0,64) RD=-0,15 (-0,23; -0,08)	TAK	
	457 (52,4)	872	685 (81,1)	845		274 (50,2)	546	348 (64,2)	542			OR=0,56 (0,44; 0,72) RD=-0,14 (-0,20; -0,08)
	Docetaksel	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013				OR=0,37 (0,31; 0,45) RD=-0,24 (-0,28; -0,19)	OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011				OR=0,69 (0,51; 0,93) RD=-0,09 (-0,17; 0,02)	NIE
		286 (32,8)	872	479 (56,7)	845		207 (37,9)	546	287 (53,0)	542		
OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014				OR=0,47 (0,39; 0,57) RD=-0,19 (-0,23; -0,14)	OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012				OR=0,77 (0,57; 1,04) RD=-0,07 (-0,15; 0,005)	NIE		
358 (41,1)		872	504 (59,6)		845	239 (43,8)	546	304 (56,1)			542	OR=0,61 (0,48; 0,77) RD=-0,12 (-0,18; -0,06)

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego		
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Kabazytaksel	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=0,49 (0,29; 0,85)		TAK
	51 (5,8)	872	110 (13,0)	845	OR=0,42 (0,29; 0,59)	45 (8,2)	546	52 (9,6)	542	OR=0,85 (0,56; 1,29)	RD=-0,06 (-0,11; -0,01)		
					RD=-0,07 (-0,10; -0,04)					RD=-0,01 (-0,05; 0,02)			
	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					OR=0,57 (0,36; 0,90)		TAK
79 (9,1)	872	149 (17,6)	845	OR=0,47 (0,35; 0,62)	60 (11,0)	546	70 (12,9)	542	OR=0,83 (0,58; 1,20)	RD=-0,07 (-0,12; -0,02)			
				RD=-0,09 (-0,12; -0,05)					RD=-0,02 (-0,06; 0,02)				
Sipuleucel-T	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=1,04 (0,38; 2,88)		NIE
	12 (1,4)	872	10 (1,2)	845	OR=1,17 (0,50; 2,71)	27 (4,9)	546	24 (4,4)	542	OR=1,12 (0,64; 1,97)	RD=-0,01 (-0,03; 0,02)		
					RD=0,002 (-0,01; 0,01)					RD=0,01 (-0,02; 0,03)			
	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					OR=1,28 (0,51; 3,23)		NIE
17 (1,9)	872	11 (1,3)	845	OR=1,51 (0,70; 3,24)	33 (6,0)	546	28 (5,2)	542	OR=1,18 (0,70; 1,98)	RD=0,00 (-0,03; 0,03)			
				RD=0,01 (-0,01; 0,02)					RD=0,01 (-0,02; 0,04)				
Octan abirateronu	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,8; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=0,69 (0,41; 1,16)		TAK
	179 (20,5)	872	385 (45,6)	845	OR=0,31 (0,25; 0,38)	26 (4,8)	546	54 (10,0)	542	OR=0,45 (0,28; 0,73)	RD=-0,20 (-0,25; -0,15)		
				RD=-0,25 (-0,29; -0,21)					RD=-0,05 (-0,08; -0,02)				

Podgrupa	Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)					Wynik porównania pośredniego	
	ENZ		PLC		OR/RD (95% CI)	AA		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
	OBS (mediana) [mies.]: 31 Data odcięcia: 01.06.2014*					OBS (mediana) [mies.]: 27,1 Data odcięcia: 22.05.2012					OR=0,98 (0,62; 1,53)	TAK
	256 (29,4)	872	417 (49,3)	845	OR=0,43 (0,35; 0,52)	38 (7,0)	546	78 (14,4)	542	OR=0,44 (0,30; 0,67)		
					RD=-0,20 (-0,25; -0,15)					RD=-0,07 (-0,11; -0,04)	RD=-0,13 (-0,19; -0,07)	
Częstość stosowania chemioterapii cytotoksycznej												
Ogółem	OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 19,6; PLC: 19,4 Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					OR=0,64 (0,47; 0,87)	TAK
	308 (35,3)	872	515 (60,9)	845	OR=0,35 (0,29; 0,43)	220 (40,3)	546	298 (55,0)	542	OR=0,55 (0,43; 0,70)		
					RD=-0,26 (-0,30; -0,21)					RD=-0,15 (-0,21; -0,09)	RD=-0,11 (-0,19; -0,04)	
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka												

*wyniki dla etapu przed zniesieniem zaślepienia badania i przejścia chorych z grupy PLC do AA

3.11.7. Nasilenie bólu

3.11.7.1. Czas do zwiększenia nasilenia bólu

W odniesieniu do czasu do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF stwierdzono znamiennej statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na dłuższą medianę czasu do zwiększenia nasilenia największego i średniego bólu oraz bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym w grupie AA niż w grupie ENZ.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 37.
Porównanie pośrednie czasu do zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302

Podgrupa		Badanie PREVAIL (Beer 2014, Loriot 2015)					Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, Basch 2013)					Wynik porównania pośredniego	
		ENZ		PLC		HR (95% CI)	AA		PLC		HR (95% CI)	HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N			
Czas do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF [mies.]													
Progresja nasilenia bólu	Największy ból (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	OBS (mediana) [mies.]: około 22** Data odcięcia: 16.09.2013					OBS (mediana) [mies.]: 22,2 Data odcięcia: 20.12.2011					0,73 (0,56; 0,95)	TAK
	Średni ból (wzrost $\geq 30\%$ względem wartości początkowych)	5,7 (5,6; 5,7)	872	5,6 (5,4; 5,6)	845	0,62 (0,53; 0,74)	26,7 (19,4; n/o)	546	19,4 (16,6; n/o)	542	0,85 (0,69; 1,04)		
	Ból wpływający na funkcjonowanie w życiu codziennym (wzrost $\geq 50\%$ SD względem wartości początkowych)	5,8 (5,7; n/o)	872	5,6 (5,6; 5,7)	845	0,57 (0,48; 0,69)	10,3 (9,3; 13,0)	546	7,4 (4,6; 8,6)	542	0,79 (0,67; 0,93)		
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – wysoka													

*wartości 95% CI uzupełniono na podstawie publikacji *Loriot 2015* (dla porównania ENZ vs PLC) oraz *Basch 2013* (dla porównania AA vs PLC)

**według publikacji *Loriot 2015* HR (95% CI) wynosił 0,62 (0,54; 0,72), nie ustalono przyczyny rozbieżności wyników

***w badaniu nie podano dokładnego OBS dla tego punktu końcowego, w związku z czym przyjęto takie same dane jak dla punktu odcięcia danych (16.09.2013), przedstawionego w badaniu *PREVAIL* (tj. ok. 22 miesięcy). Okres leczenia (mediana) wynosił 16,6 miesiąca w grupie ENZ oraz 4,6 miesiąca w grupie PLC

3.12. Ocena skuteczności ENZ vs AA na podstawie badań obserwacyjnych

Analizę skuteczności ENZ względem terapii AA przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych – *Salem 2017* oraz *Miyake 2016* względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony (częstość występowania zgonów);
- ⊕ wskaźnik przeżycia całkowitego (częstość występowania 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego);
- ⊕ jakość życia – ocena na podstawie skali ESAS (zmiana jakości życia, częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia, częstość występowania zmęczenia);
- ⊕ progresja choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, częstość występowania progresji choroby);
- ⊕ odpowiedź na leczenie;
- ⊕ leczenie przeciwnowotworowe (częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego).

Z każdego z odnalezionych dokumentów uwzględniano jedynie dane dla najdłuższego okresu obserwacji. Mediana okresu obserwacji w badaniu *Miyake 2016* wynosiła 8,6 (zakres: 1,0; 16,8) miesięcy. W badaniu *Salem 2017* maksymalny okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

W badaniu *Miyake 2016* nie podano informacji na temat czasu trwania terapii ENZ i AA. Natomiast, w badaniu *Salem 2017*, czas ten wynosił (mediana) 12 (IQR: 7; 18) mies. w grupie ENZ oraz 10 (IQR: 6; 16) mies. w grupie AA. **W związku z powyższym, odstąpiono od obliczania wartości NNT/NNH, gdyż zgodnie z definicją główne znaczenie dla ich interpretacji ma nie okres obserwacji a czas leczenia.**

Poniższe podrozdziały zawierają szczegółowe przedstawienie wyników.

3.12.1. Zgony

Na podstawie badania *Miyake 2016* wykazano, że zgony odnotowywano częściej w grupie AA (13,3%) niż w grupie chorych stosujących enzalutamid (6,6%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *Miyake 2016*

Badanie	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		AA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>Miyake 2016</i>	8,6 (1,0; 16,8)	Zgony	11 (6,6)	167	15 (13,3)	113	0,46 (0,20; 1,04)	-0,07 (-0,14; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.12.2. Czas przeżycia całkowitego

3.12.2.1. Częstość występowania 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego

Według autorów badania *Miyake 2016*, mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z grup. Wskaźnik 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosił w grupie ENZ odpowiednio 89,2% i 85,0%, natomiast w grupie AA 85,8% oraz 76,1%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego na podstawie badania *Miyake 2016*

Badanie	OBS, mediana (zakres) [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		AA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) [*]	N	n (%) [*]	N			
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)									
<i>Miyake 2016</i>	8,6 (1,0; 16,8)	OS 12 miesiące	149 (89,2)	167	97 (85,8) ^{***}	113	1,37 (0,66; 2,81)	0,03 (-0,05; 0,11)	NIE
		OS 24 miesiące	142 (85,0) ^{**}	167	86 (76,1) [^]	113	1,78 (0,97; 3,27)	0,09 (-0,01; 0,18)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

^{*}n obliczone na podstawie % i N podanych w publikacji

**według autorów publikacji odsetek wynosił 85,1%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ***według autorów publikacji odsetek wynosił 85,7%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ^według autorów publikacji odsetek wynosił 76,5%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

3.12.3. Jakość życia

3.12.3.1. Zmiana jakości życia

Na podstawie badania *Salem 2017* stwierdzono mniejsze obciążenie chorobą w grupie ENZ w porównaniu do grupy AA w odniesieniu do domen ocenianych w skali ESAS, takich jak: zmęczenie, nudności, depresja, lęk, łaknienie, samopoczucie oraz duszność. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku większości domen. Jedynie w odniesieniu do oceny lęku, zmiana wyniku w skali ESAS była znamienne statystycznie niższa w grupie ENZ niż w grupie AA, wskazując na mniejsze nasilenie tego objawu, czego nie odnotowali autorzy publikacji (według autorów publikacji wynik nie był istotny statystycznie; $p=0,06$). Według autorów badania, podobne wyniki, wskazujące na brak znamienych statystycznie i klinicznie różnic między grupami uzyskano w ramach analizy MMRM.

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 40.
Ocena jakości życia według skali ESAS na podstawie badania *Salem 2017*

Badanie	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		AA		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD) [pkt]	N	Średnia (SD) [pkt]	N		
Zmiana wyniku dotyczącego jakości życia względem wartości początkowych na podstawie skali ESAS*								
<i>Salem 2017</i>	12	Ból	0,58 (2,8)	54	0,28 (1,9)	37	0,30 (-0,67; 1,27)	NIE
		Zmęczenie	0,38 (2,4)	54	0,48 (2,9)	37	-0,10 (-1,23; 1,03)	NIE
		Nudności	0,34 (1,5)	54	0,36 (1,2)	37	-0,02 (-0,58; 0,54)	NIE
		Depresja	0,00 (1,7)	54	0,72 (2,2)	37	-0,72 (-1,56; 0,12)	NIE
		Lęk	-0,23 (2,0)	54	0,67 (2,1)	37	-0,90 (-1,76; -0,04)	TAK**
		Senność	0,68 (2,1)	54	0,44 (2,7)	37	0,24 (-0,79; 1,27)	NIE
		Łaknienie	0,55 (2,0)	54	0,58 (2,3)	37	-0,03 (-0,94; 0,88)	NIE
		Samopoczucie	0,60 (2,5)	54	0,80 (2,3)	37	-0,20 (-1,20; 0,80)	NIE
		Duszność	0,02 (2,2)	54	0,39 (2,5)	37	-0,37 (-1,37; 0,63)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

*analiza nieskorygowana

**według autorów publikacji wynik nie był istotny statystycznie; $p=0,06$

3.12.3.2. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia

Dla większości kategorii skali ESAS nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia. Istotnie statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy badanej odnotowano jedynie dla pogorszenia wyniku w kategorii lęk, gdzie odsetek chorych w grupie ENZ wynosił 20,4%, a w grupie AA 43,2%.

Powyższe wyniki należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ dane odczytano z wykresu, przez co obliczone odsetki mogą nie odpowiadać ściśle wartościom podanym w publikacji.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 41.
Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia na podstawie badania Salem 2017

Badanie	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		AA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N			
Częstość występowania minimalnej klinicznie istotnej zmiany** względem wartości początkowych jakości życia na podstawie skali ESAS									
Poprawa wyniku									
Salem 2017	12	Ból	15 (27,8)	54	9 (24,3) ⁹ ^{@@@}	37	1,20 (0,46; 3,12)	0,03 (-0,15; 0,22)	NIE
		Zmęczenie	16 (29,6) ^{***}	54	12 (32,4)	37	0,88 (0,36; 2,16)	-0,03 (-0,22; 0,17)	NIE
		Nudności	4 (7,4) [^]	54	4 (10,8)	37	0,66 (0,15; 2,82)	-0,03 (-0,16; 0,09)	NIE
		Depresja	13 (24,1)	54	9 (24,3)	37	0,99 (0,37; 2,62)	-0,003 (-0,18; 0,18)	NIE
		Lęk	16 (29,6) ^{***}	54	8 (21,6)	37	1,53 (0,57; 4,05)	0,08 (-0,10; 0,26)	NIE
		Senność	6 (11,1) ^{^^}	54	9 (24,3) ^{\$\$}	37	0,39 (0,13; 1,21)	-0,13 (-0,29; 0,03)	NIE
		Łaknienie	10 (18,5)	54	7 (18,9)	37	0,97 (0,33; 2,84)	-0,004 (-0,17; 0,16)	NIE
		Samopoczucie	16 (29,6)	54	8 (21,6) ^{@@@}	37	1,53 (0,57; 4,05)	0,08 (-0,10; 0,26)	NIE
		Duszność	17 (31,5) ^{^^^}	54	12 (32,4) ^{^^^}	37	0,96 (0,39; 2,35)	-0,01 (-0,20; 0,19)	NIE
Pogorszenie wyniku									

Badanie	OBS [mies.]	Punkt końcowy	ENZ		AA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)*	N	n (%)*	N			
Salem 2017	12	Ból	22 (40,7) [#]	54	10 (27,0) ^{&}	37	1,86 (0,75; 4,59)	0,14 (-0,06; 0,33)	NIE
		Zmęczenie	25 (46,3)	54	15 (40,5) [#]	37	1,26 (0,54; 2,95)	0,06 (-0,15; 0,26)	NIE
		Nudności	8 (14,8)	54	9 (24,3) ^{\$\$}	37	0,54 (0,19; 1,56)	-0,10 (-0,26; 0,07)	NIE
		Depresja	12 (22,2) ^{##}	54	12 (32,4)	37	0,60 (0,23; 1,53)	-0,10 (-0,29; 0,09)	NIE
		Lęk	11 (20,4) ^{###}	54	16 (43,2)	37	0,34 (0,13; 0,85)	-0,23 (-0,42; -0,04)	TAK
		Senność	19 (35,2)	54	12 (32,4) ^{&&}	37	1,13 (0,47; 2,74)	0,03 (-0,17; 0,22)	NIE
		Łaknienie	15 (27,8)	54	10 (27,0) ^{&}	37	1,04 (0,41; 2,65)	0,01 (-0,18; 0,19)	NIE
		Samopoczucie	26 (48,1)	54	16 (43,2)	37	1,22 (0,53; 2,83)	0,05 (-0,16; 0,26)	NIE
		Duszność	10 (18,5) ^{\$}	54	11 (29,7)	37	0,54 (0,20; 1,44)	-0,11 (-0,29; 0,07)	NIE
Wynik bez zmian									
Salem 2017	12	Ból	17 (31,5)	54	18 (48,6)	37	0,48 (0,20; 1,15)	-0,17 (-0,37; 0,03)	NIE
		Zmęczenie	13 (24,1) ^{\$\$}	54	10 (27,0) ^{&}	37	0,86 (0,33; 2,23)	-0,03 (-0,21; 0,15)	NIE
		Nudności	42 (77,8) ^{\$\$\$}	54	24 (64,8) ^{&&&}	37	1,90 (0,75; 4,81)	0,13 (-0,06; 0,32)	NIE
		Depresja	29 (53,7) [@]	54	16 (43,2)	37	1,52 (0,66; 3,53)	0,10 (-0,10; 0,31)	NIE
		Lęk	27 (50,0)	54	13 (35,1)	37	1,85 (0,78; 4,36)	0,15 (-0,05; 0,35)	NIE
		Senność	29 (53,7) [@]	54	16 (43,2) [~]	37	1,52 (0,66; 3,53)	0,10 (-0,10; 0,31)	NIE
		Łaknienie	29 (53,7) [@]	54	20 (54,1) [@]	37	0,99 (0,43; 2,28)	-0,004 (-0,21; 0,20)	NIE
		Samopoczucie	12 (22,2)	54	13 (35,1) ⁻⁻⁻	37	0,53 (0,21; 1,34)	-0,13 (-0,32; 0,06)	NIE
		Duszność	27 (50,0) ^{@@}	54	14 (37,8) ⁻⁻⁻⁻	37	1,64 (0,70; 3,85)	0,12 (-0,08; 0,33)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*n obliczone na podstawie % i N podanych w publikacji; obliczone odsetki mogą nie odpowiadać ściśle wartościom podanym w publikacji, ze względu na zaokrąglenie wartości procentowych przez autorów badania, z tego powodu komentarzem opatrzone odsetki, które znacznie odbiegają od podanych w publikacji

**minimalna istotna klinicznie zmiana wynosiła ≥ 1 względem w wartości początkowych

***według autorów publikacji odsetek wynosił 29%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

^według autorów publikacji odsetek wynosił 8%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

^^według autorów publikacji odsetek wynosił 12%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ^^według autorów publikacji odsetek wynosił 31%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 #według autorów publikacji odsetek wynosił 40%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ##według autorów publikacji odsetek wynosił 23%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ###według autorów publikacji odsetek wynosił 21%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 \$według autorów publikacji odsetek wynosił 18%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 \$\$według autorów publikacji odsetek wynosił 25%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 \$\$\$według autorów publikacji odsetek wynosił 77%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 @według autorów publikacji odsetek wynosił 53%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 @@według autorów publikacji odsetek wynosił 51%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 @@@według autorów publikacji odsetek wynosił 23%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 &według autorów publikacji odsetek wynosił 28%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 &&według autorów publikacji odsetek wynosił 33%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 &&&według autorów publikacji odsetek wynosił 64%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ~według autorów publikacji odsetek wynosił 42%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ~~według autorów publikacji odsetek wynosił 34%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności
 ~~~według autorów publikacji odsetek wynosił 39%, nie zidentyfikowano przyczyn rozbieżności

### 3.12.3.3. Częstość występowania zmęczenia

W odniesieniu do częstości występowania zmęczenia ocenianego w skali ESAS, na podstawie badania *Salem 2017* wykazano mniejszy odsetek chorych, u których odnotowano skrajne zmęczenie ( $\geq 7$  punktów według skali ESAS) w grupie ENZ (18,9%) niż w grupie AA (19,4%). Częstość występowania zmęczenia ( $< 7$  punktów według skali ESAS) odnotowano natomiast u 81,1% chorych w grupie badanej i 80,6% chorych w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 42.

#### Częstość występowania zmęczenia na podstawie badania *Salem 2017*

| Badanie                                                                         | OBS [mies.] | Podgrupa                                                                 | ENZ       |    | AA       |    | OR (95% CI)        | RD (95% CI)         | IS  |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|----|----------|----|--------------------|---------------------|-----|
|                                                                                 |             |                                                                          | n (%)     | N  | n (%)    | N  |                    |                     |     |
| Częstość występowania skrajnego zmęczenia ( $\geq 7$ punktów według skali ESAS) |             |                                                                          |           |    |          |    |                    |                     |     |
| <i>Salem 2017</i>                                                               | 12          | Ogółem                                                                   | 10 (18,9) | 53 | 7 (19,4) | 36 | 0,96 (0,33; 2,82)  | -0,01 (-0,17; 0,16) | NIE |
|                                                                                 |             | Chorzy z wynikiem $\geq 7$ punktów według skali ESAS na początku badania | 6 (66,7)  | 9  | 3 (60,0) | 5  | 1,33 (0,14; 12,82) | 0,07 (-0,46; 0,60)  | NIE |
|                                                                                 |             | Chorzy z wynikiem $< 7$ punktów według skali ESAS na początku badania    | 4 (9,1)   | 44 | 4 (12,9) | 31 | 0,68 (0,16; 2,93)  | -0,04 (-0,18; 0,11) | NIE |
| Częstość występowania zmęczenia ( $< 7$ punktów według skali ESAS)              |             |                                                                          |           |    |          |    |                    |                     |     |

| Badanie                                                      | OBS [mies.] | Podgrupa                                                                 | ENZ       |    | AA        |    | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS  |
|--------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------|----|-------------------|---------------------|-----|
|                                                              |             |                                                                          | n (%)     | N  | n (%)     | N  |                   |                     |     |
| Salem 2017                                                   | 12          | Ogółem                                                                   | 43 (81,1) | 53 | 29 (80,6) | 36 | 1,04 (0,35; 3,04) | 0,01 (-0,16; 0,17)  | NIE |
|                                                              |             | Chorzy z wynikiem $\geq 7$ punktów według skali ESAS na początku badania | 3 (33,3)  | 9  | 2 (40,0)  | 5  | 0,75 (0,08; 7,21) | -0,07 (-0,60; 0,46) | NIE |
|                                                              |             | Chorzy z wynikiem $< 7$ punktów według skali ESAS na początku badania    | 40 (90,9) | 44 | 27 (87,1) | 31 | 1,48 (0,34; 6,44) | 0,04 (-0,11; 0,18)  | NIE |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka |             |                                                                          |           |    |           |    |                   |                     |     |

### 3.12.4. Progresja choroby

#### 3.12.4.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA, według autorów badania *Miyake 2016* był znamienne statystycznie krótszy w grupie AA (9,0 mies.) niż w grupie ENZ (11,6 mies.). W publikacji nie przedstawiono wartości dla HR.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 43.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania *Miyake 2016*

| Badanie                                                      | OBS, mediana (zakres) [mies.] | Punkt końcowy | ENZ             |     | AA              |     | HR (95% CI) | IS              |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------------|-----|-----------------|-----|-------------|-----------------|
|                                                              |                               |               | Mediana [mies.] | N   | Mediana [mies.] | N   |             |                 |
| <i>Miyake 2016</i>                                           | 8,6 (1,0; 16,8)               | PSA PFS       | 11,6            | 167 | 9,0             | 113 | b/d (b/d)   | TAK<br>p=0,014* |
| GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka |                               |               |                 |     |                 |     |             |                 |

\*informacja podana przez autorów badania

#### 3.12.4.2. Częstość występowania progresji choroby

Wystąpienie progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA odnotowano w badaniu *Miyake 2016* znamienne statystycznie częściej w grupie AA (54,9%) niż w grupie badanej (30,5%).

Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

**Tabela 44.**  
**Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania *Miyake 2016***

| Badanie                                                             | OBS,<br>mediana<br>(zakres)<br>[mies.] | Punkt końcowy                                                     | ENZ          |     | AA           |     | OR<br>(95% CI)       | RD<br>(95% CI)          | IS  |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|-----|--------------|-----|----------------------|-------------------------|-----|
|                                                                     |                                        |                                                                   | n (%)        | N   | n (%)        | N   |                      |                         |     |
| <i>Miyake 2016</i>                                                  | 8,6<br>(1,0; 16,8)                     | Częstość występowania progresji choroby na podstawie stężenia PSA | 51<br>(30,5) | 167 | 62<br>(54,9) | 113 | 0,36<br>(0,22; 0,59) | -0,24<br>(-0,36; -0,13) | TAK |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b> |                                        |                                                                   |              |     |              |     |                      |                         |     |

### 3.12.5. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Miyake 2016*, odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie redukcji stężenia PSA  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych zaobserwowano u większej liczby chorych z grupy ENZ (70,7%) niż z grupy AA (53,1%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

**Tabela 45.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Miyake 2016***

| Badanie                                                                       | OBS,<br>mediana<br>(zakres)<br>[mies.] | Punkt końcowy                                                    | ENZ           |     | AA           |     | OR<br>(95% CI)          | RD<br>(95% CI)          | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------|-----|--------------|-----|-------------------------|-------------------------|-----|
|                                                                               |                                        |                                                                  | n (%)         | N   | n (%)        | N   |                         |                         |     |
| <b>Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA</b> |                                        |                                                                  |               |     |              |     |                         |                         |     |
| <i>Miyake 2016</i>                                                            | 8,6<br>(1,0; 16,8)                     | Redukcja stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych | 118<br>(70,7) | 167 | 60<br>(53,1) | 113 | 2,13<br>(1,29;<br>3,50) | 0,18<br>(0,06;<br>0,29) | TAK |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b>           |                                        |                                                                  |               |     |              |     |                         |                         |     |

### 3.12.6. Leczenie przeciwnowotworowe

#### 3.12.6.1. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego

Na podstawie badania *Miyake 2016* stwierdzono, że po stwierdzeniu progresji choroby odsetek chorych, u których zastosowano docetaksel był istotnie statystycznie wyższy w grupie AA (32,7%) w porównaniu z grupą badaną (18,0%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 46.**

**Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania Miyake 2016**

| Badanie                                                             | OBS, mediana (zakres) [mies.] | Punkt końcowy | ENZ       |     | AA        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------|-----|-----------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|                                                                     |                               |               | n (%)     | N   | n (%)     | N   |                   |                      |     |
| <b>Częstość stosowania chemioterapii cytotoksycznej</b>             |                               |               |           |     |           |     |                   |                      |     |
| <i>Miyake 2016</i>                                                  | 8,6 (1,0; 16,8)               | Docetaksel    | 30 (18,0) | 167 | 37 (32,7) | 113 | 0,45 (0,26; 0,79) | -0,15 (-0,25; -0,04) | TAK |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – wysoka</b> |                               |               |           |     |           |     |                   |                      |     |

### 3.13. Uzupełniająca ocena skuteczności ENZ vs AA na podstawie badań dotyczących terapii sekwencyjnej

Analizę skuteczności ENZ względem AA przeprowadzono również na podstawie badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a*, w których chorzy stosowali terapię sekwencyjną ENZ lub AA, a następnie, po niepowodzeniu jednej z terapii, chorzy zmieniali leczenie na AA (chorzy uprzednio leczeni ENZ) lub ENZ (chorzy wcześniej stosujący AA). Ponieważ wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki po I etapie leczenia, umożliwiające bezpośrednie porównanie ENZ względem AA w populacji chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej chemioterapią.

Mediana okresu obserwacji dla całego czasu trwania badania *Matsubara 2017* wynosiła 17,7 (zakres: 3,0; 32,7) mies. (19,0 mies. w grupie ENZ i 15,5 mies. w grupie AA). Estymacje progresji choroby w badaniu *Terada 2017* zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres wynoszący około 28 mies. (850 dni). Wnioskowanie takie jest możliwe w oparciu o przedstawione w publikacjach krzywe progresji opracowane metodą Kaplana-Meiera.

Natomiast, we wszystkich trzech badaniach autorzy nie przedstawili wprost danych dotyczących czasu raportowania wyników dla I etapu terapii sekwencyjnej. W publikacjach *Miyake 2016a* i *Matsubara 2017* podano informację, że chorzy stosowali terapię ENZ lub AA aż do wystąpienia progresji choroby, po której następowała zmiana leku odpowiednio na AA lub ENZ. Należy przypuszczać, iż w badaniu *Terada 2017* zaprzestanie I etapu leczenia także nastąpiło po progresji choroby, gdyż jest to najczęstsza przyczyna

(prócz zagrażających zdrowiu chorego działań niepożądanych) przerwania terapii. W związku z powyższym można uznać, iż moment, w którym wystąpiła progresja choroby, określony przez PFS, jest jednoznaczny z okresem terapii danym lekiem. Ponadto, ponieważ po progresji choroby następowała natychmiastowa zmiana terapii, należy także uznać, iż czas leczenia ENZ lub AA w I etapie jest równy okresowi obserwacji dla I etapu terapii. Wynosił on (mediana) w badaniu *Matsubara 2017*: 5,50 mies. w grupie ENZ i 6,29 mies. w grupie AA, w badaniu *Terada 2017*: 4,14 mies. w grupie ENZ i 6,38 mies. w grupie AA, a w badaniu *Miyake 2016a*: 10,2 mies. w grupie badanej i 12,5 mies. w grupie kontrolnej. **Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji między grupami, odstąpiono od obliczeń NNT/NNH.**

**Wnioski z analizy skuteczności przeprowadzonej na podstawie badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż przyjęty okres obserwacji jest oparty na założeniach.**

Analizę skuteczności przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ progresja choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA (badania *Terada 2017* i *Miyake 2016a*) oraz badania radiograficznego (badanie *Matsubara 2017*));
- ⊕ odpowiedź na leczenie – ocena na podstawie stężenia PSA.

Szczegółowe wyniki zawarte są w poniższych podrozdziałach.

### **3.13.1. Progresja choroby**

#### **3.13.1.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

PFS oceniany na podstawie stężenia PSA był dłuższy w grupie AA niż w grupie ENZ. W publikacji *Terada 2017* różnica między grupami nie była znamienna statystycznie, natomiast w badaniu *Miyake 2016a* nie podano wartości HR, przez co niemożliwe było określenie istotności statystycznej różnic między grupami.

Podobnie, w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego na podstawie PSA oraz na podstawie badania radiograficznego (złożony punkt końcowy), analizowanych w badaniu *Matsubara 2017* stwierdzono, że mimo iż czas ten był krótszy

w grupie ENZ, tak w tym przypadku także różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

**Ponieważ horyzont czasowy punktu końcowego dotyczącego progresji choroby obejmował cały czas trwania badania, natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyniki tylko po I etapie leczenia, należy je traktować jako uzupełnienie podstawowej analizy, z ograniczoną możliwością wnioskowania na ich podstawie.**

Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 47.**

**Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań *Miyake 2016a*, *Matsubara 2017* oraz *Terada 2017***

| Badanie                                                                    | Punkt końcowy  | ENZ                      |    | AA                       |     | HR (95% CI)       | IS  |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|----|--------------------------|-----|-------------------|-----|
|                                                                            |                | Mediana (95% CI) [mies.] | N  | Mediana (95% CI) [mies.] | N   |                   |     |
| <b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby</b>                         |                |                          |    |                          |     |                   |     |
| <i>Terada 2017</i>                                                         | PSA PFS        | 4,14<br>(3,45; 5,43)     | 80 | 6,38<br>(4,51; 8,22)     | 110 | 0,88 (0,66; 1,19) | NIE |
| <i>Miyake 2016a</i>                                                        |                | 10,2 (b/d)               | 59 | 12,5 (b/d)               | 49  | b/d (b/d)         | b/d |
| <i>Matsubara 2017</i>                                                      | rPFS i PSA PFS | 5,50<br>(4,25; 6,75)     | 47 | 6,29<br>(4,85; 7,74)     | 50  | 0,80 (0,54; 1,21) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b> |                |                          |    |                          |     |                   |     |

### 3.13.2. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie redukcji stężenia PSA  $\geq 50\%$  względem wartości początkowych (w badaniu *Terada 2017* – redukcja stężenia PSA  $>50\%$ ) wystąpiła u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 48.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań *Miyake 2016a*, *Matsubara 2017* oraz *Terada 2017***

| Badanie                                                                       | Punkt końcowy | ENZ   |   | AA    |   | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---|-------|---|-------------|-------------|----|
|                                                                               |               | n (%) | N | n (%) | N |             |             |    |
| <b>Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie stężenia PSA</b> |               |       |   |       |   |             |             |    |

| Badanie                                                                    | Punkt końcowy                                                     | ENZ       |    | AA        |     | OR<br>(95% CI)    | RD<br>(95% CI)     | IS  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------|----|-----------|-----|-------------------|--------------------|-----|
|                                                                            |                                                                   | n (%)     | N  | n (%)     | N   |                   |                    |     |
| <i>Miyake 2016a</i>                                                        | Redukcja stężenia PSA $\geq 50\%$ względem wartości początkowych* | 36 (61,0) | 59 | 27 (55,1) | 49  | 1,28 (0,59; 2,75) | 0,06 (-0,13; 0,25) | NIE |
| <i>Matsubara 2017</i>                                                      |                                                                   | 24 (51,1) | 47 | 24 (48,0) | 50  | 1,13 (0,51; 2,51) | 0,03 (-0,17; 0,23) | NIE |
| <i>Terada 2017</i>                                                         |                                                                   | 44 (55,0) | 80 | 53 (48,2) | 110 | 1,31 (0,74; 2,34) | 0,07 (-0,08; 0,21) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – bardzo niska, waga punktu końcowego – wysoka</b> |                                                                   |           |    |           |     |                   |                    |     |

\*w badaniu *Terada 2017* oznaczano redukcję stężenia PSA  $>50\%$  względem wartości początkowych

### 3.14. Ocena bezpieczeństwa ENZ vs PLC na podstawie badania eksperymentalnego

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu w porównaniu z PLC został oceniony na podstawie badania *PREVAIL* (publikacja *Beer 2014* – publikacja nadrzędna, dokument *EMA 2014* oraz publikacje umożliwiające ocenę bezpieczeństwa w podgrupach – *Alumkal 2017*, *Evans 2016* oraz *Graff 2015*).

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

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu – analiza ogółem i w podgrupach;
- ⊕ ciężkie działania niepożądane;
- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane – analiza ogółem i w podgrupach;
- ⊕ zdarzenia niepożądane – analiza ogółem i w podgrupach;
- ⊕ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – analiza ogółem i w podgrupach).

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

Bezpieczeństwo oceniano od momentu podpisania przez chorego formularza świadomej zgody (ciężkie zdarzenia niepożądane) lub od przyjęcia pierwszej dawki leku (zdarzenia niepożądane), podczas każdej wizyty w badaniu aż do 28 dni od przyjęcia ostatniej dawki

leku lub do momentu rozpoczęcia innej terapii – w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze. W grupie ENZ mediana okresu raportowania wyniosła 17,1 miesiąca, a w grupie PLC – 5,4 miesiąca, natomiast mediana czasu leczenia wynosiła odpowiednio 16,6 mies. oraz 4,6 mies. Ze względu na znaczne różnice w okresach leczenia oraz raportowania zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej **odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH**. W opinii analityków różnice między tymi okresami raportowania można uznać za znaczące.

**Mimo, że zidentyfikowano nieznacze rozbieżności w okresach obserwacji między grupą badaną a kontrolną, zdecydowano się na ilościowe przedstawienie wyników. Należy mieć na uwadze fakt, że zazwyczaj w badaniach klinicznych, gdzie chory leczony jest do momentu progresji choroby, interwencja aktywna podawana jest dłużej niż BSC (chorzy stosowali BSC w grupie ENZ i PLC) – progresja choroby zazwyczaj występuje u tych chorych później.**

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

Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Wyniki zamieszczono w poniższych podrozdziałach.

### **3.14.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu**

Ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u niewielkiego odsetka chorych w grupie badanej (4,2%) oraz w grupie PLC (3,8%). Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania tych zdarzeń ogółem oraz w odniesieniu do konkretnej kategorii zdarzeń niepożądanych. Według autorów badania, najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi prowadzącymi do zgonu były: progresja choroby oraz ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego. Częstość ich występowania była podobna w obydwu grupach, mimo znacznej różnicy w okresach obserwacji (Tabela 49).



---

Analiza w podgrupach chorych, w zależności od wieku oraz chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania, wykazała iż u chorych  $\geq 75$  lat oraz u chorych bez przerzutów częściej odnotowywano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu ogółem. U chorych  $< 75$ . r.ż. zdarzenia te występowały natomiast istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej (Tabela 50).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach.

---

**Tabela 49.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania *PREVAIL***

| Badanie (publikacja)                                                        | OBS, mediana [mies.]                             | Punkt końcowy                                                              | ENZ      |     | PLC      |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)              | IS  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------|-----|----------|-----|---------------------|--------------------------|-----|
|                                                                             |                                                  |                                                                            | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                     |                          |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b>                            |                                                  |                                                                            |          |     |          |     |                     |                          |     |
| <i>PREVAIL</i> (Beer 2014)                                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem**                                                                   | 37 (4,2) | 871 | 32 (3,8) | 844 | 1,13 (0,69; 1,82)   | 0,005 (-0,01; 0,02)      | NIE |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                                   |                                                  | Poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania                 | 3 (0,3)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 2,91 (0,30; 28,07)  | 0,002 (-0,002; 0,007)    | NIE |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |                                                  |                                                                            |          |     |          |     |                     |                          |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                                   | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                                     | 1 (0,1)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
|                                                                             |                                                  | Zapalenie płuc                                                             | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |
|                                                                             |                                                  | Szok septyczny                                                             | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                                                  |                                                                            |          |     |          |     |                     |                          |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                                   | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                                     | 2 (0,2)  | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 0,48 (0,09; 2,65)   | -0,002 (-0,01; 0,003)    | NIE |
|                                                                             |                                                  | Rak gruczołu krokowego                                                     | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |
|                                                                             |                                                  | Rak odbytnicy                                                              | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |
|                                                                             |                                                  | Rak gruczołu krokowego z przerzutami                                       | 0 (0,0)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)   | -0,002 (-0,01; 0,002)    | NIE |
|                                                                             |                                                  | Gruczolakorak płuc                                                         | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |
|                                                                             |                                                  | Zator spowodowany przez komórki nowotworowe (ang. <i>tumour embolism</i> ) | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |                                                  |                                                                            |          |     |          |     |                     |                          |     |
| <i>PREVAIL</i>                                                              | ENZ: 17,1; PLC: 5,4                              | Ogółem                                                                     | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |

| Badanie (publikacja)                       | OBS, mediana [mies.]                             | Punkt końcowy                                      | ENZ     |     | PLC     |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)              | IS  |  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|-----|---------|-----|---------------------|--------------------------|-----|--|
|                                            |                                                  |                                                    | n (%)   | N   | n (%)   | N   |                     |                          |     |  |
| (EMA 2014)                                 | Data odcięcia: 16.09.2013                        | Zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                  |                                                    |         |     |         |     |                     |                          |     |  |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                             | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |  |
|                                            |                                                  | Kaczejsja                                          | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |  |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |                                                  |                                                    |         |     |         |     |                     |                          |     |  |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                             | 2 (0,2) | 871 | 3 (0,4) | 844 | 0,65 (0,11; 3,87)   | -0,001 (-0,01; 0,004)    | NIE |  |
|                                            |                                                  | Zdarzenie naczyniowo-mózgowe                       | 2 (0,2) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,17 (0,45; 114,79) | 0,002 (-0,002; 0,01)     | NIE |  |
|                                            |                                                  | Encefalopatia metaboliczna                         | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |  |
|                                            |                                                  | Uszkodzenie mózgu                                  | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |  |
|                                            |                                                  | Śpiączka wątrobowa                                 | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |  |
| <b>Zaburzenia serca</b>                    |                                                  |                                                    |         |     |         |     |                     |                          |     |  |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                             | 7 (0,8) | 871 | 3 (0,4) | 844 | 2,27 (0,59; 8,81)   | 0,005 (-0,003; 0,01)     | NIE |  |
|                                            |                                                  | Zatrzymanie akcji serca                            | 2 (0,2) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 1,94 (0,18; 21,44)  | 0,001 (-0,003; 0,01)     | NIE |  |
|                                            |                                                  | Niewydolność serca                                 | 2 (0,2) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,17 (0,45; 114,79) | 0,002 (-0,002; 0,01)     | NIE |  |
|                                            |                                                  | Miażdżycza tętnic wieńcowych                       | 1 (0,1) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |  |
|                                            |                                                  | Niewydolność sercowo-płucna                        | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |  |
|                                            |                                                  | Ostry zawał mięśnia sercowego                      | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |  |
|                                            |                                                  | Zastoinowa niewydolność serca                      | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>               |                                                  |                                                    |         |     |         |     |                     |                          |     |  |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                             | 2 (0,2) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,17 (0,45; 114,79) | 0,002 (-0,002; 0,01)     | NIE |  |
|                                            |                                                  | Pęknięcie tętniaka aorty                           | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |  |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS, mediana [mies.]                             | Punkt końcowy                           | ENZ     |     | PLC     |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)            | IS  |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|-----|---------|-----|---------------------|------------------------|-----|
|                                                                       |                                                  |                                         | n (%)   | N   | n (%)   | N   |                     |                        |     |
|                                                                       |                                                  | Zapaść krążeniowa                       | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                  |                                         |         |     |         |     |                     |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 2 (0,2) | 871 | 3 (0,4) | 844 | 0,65 (0,11; 3,87)   | -0,001 (-0,01; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Aspiracja                               | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Zatorowość płucna                       | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Krwotok płucny                          | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
|                                                                       |                                                  | Przewlekła obturacyjna choroba płuc     | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
|                                                                       |                                                  | Wysięk opłucnowy                        | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                  |                                         |         |     |         |     |                     |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
|                                                                       |                                                  | Niedrożność jelit                       | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                  |                                         |         |     |         |     |                     |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Niewydolność wątroby                    | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |                                                  |                                         |         |     |         |     |                     |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 2 (0,2) | 871 | 3 (0,4) | 844 | 0,65 (0,11; 3,87)   | -0,001 (-0,01; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Uropatia z niedrożnością dróg moczowych | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Krwotok z pęcherza moczowego            | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Ostra niewydolność nerek                | 0 (0,0) | 871 | 2 (0,2) | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)   | -0,002 (-0,01; 0,002)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Wodonercze                              | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
|                                                                       |                                                  | Pozanerkowa niewydolność nerek          | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]                             | Punkt końcowy                         | ENZ      |     | PLC      |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)            | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|-----|----------|-----|---------------------|------------------------|-----|
|                                                                         |                                                  |                                       | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                     |                        |     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                      |                                                  |                                       |          |     |          |     |                     |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                | 17 (2,0) | 871 | 13 (1,5) | 844 | 1,27 (0,61; 2,64)   | 0,004 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|                                                                         |                                                  | Ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego | 9 (1,0)  | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 2,19 (0,67; 7,15)   | 0,01 (-0,003; 0,01)    | NIE |
|                                                                         |                                                  | Zgon                                  | 4 (0,5)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 3,89 (0,43; 34,87)  | 0,003 (-0,002; 0,01)   | NIE |
|                                                                         |                                                  | Progresja choroby                     | 3 (0,3)  | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 0,48 (0,12; 1,94)   | -0,004 (-0,01; 0,003)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Utonięcie                             | 1 (0,1)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Nagły zgon                            | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
|                                                                         |                                                  | Pogorszenie stanu ogólnego            | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                        |                                                  |                                       |          |     |          |     |                     |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                | 0 (0,0)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)   | -0,002 (-0,01; 0,002)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Krwiak podtwardówkowy                 | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
|                                                                         |                                                  | Wypadek drogowy                       | 0 (0,0)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)  | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                  |                                       |          |     |          |     |                     |                        |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

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

**Tabela 50.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania *PREVAIL* – analiza w podgrupach**

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*     | Punkt końcowy | Podgrupa                                                                                | ENZ   |          | PLC   |          | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|-------|----------|-------------|-------------------|----------------------|-----|
|                                                                         |                           |               |                                                                                         | n (%) | N        | n (%) | N        |             |                   |                      |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b>                        |                           |               |                                                                                         |       |          |       |          |             |                   |                      |     |
| <i>PREVAIL</i> (Graff 2015)                                             | ENZ: 17,1; PLC: 5,4       | Ogółem        | Wiek [lata]                                                                             | <75   | 20 (3,6) | 554   | 9 (1,6)  | 552         | 2,26 (1,02; 5,01] | 0,02 (0,001; 0,04)   | TAK |
|                                                                         |                           |               |                                                                                         | ≥75   | 17 (5,4) | 317   | 23 (7,9) | 292         | 0,66 (0,35; 1,27] | -0,03 (-0,06; 0,01)  | NIE |
| <i>PREVAIL</i> (Evans 2016)                                             | Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem        | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | Nie   | 27 (3,5) | 773   | 27 (3,7) | 738         | 0,95 (0,55; 1,64] | -0,002 (-0,02; 0,02) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                           |               |                                                                                         |       |          |       |          |             |                   |                      |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

Zgony zaistniałe w trakcie leczenia, niezależnie od przyczyny, wystąpiły u niskiego odsetka chorych w obu grupach. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami, mimo że czas terapii i okres obserwacji był znacznie dłuższy w grupie badanej.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 51.**

**Częstość występowania zgonów zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent deaths*) na podstawie badania *PREVAIL***

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*                               | Punkt końcowy                                        | ENZ       |     | PLC       |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)          | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|-----|-----------|-----|--------------------|----------------------|-----|
|                                                                         |                                                     |                                                      | n (%)     | N   | n (%)     | N   |                    |                      |     |
| <b>Zgony zaistniałe w trakcie leczenia</b>                              |                                                     |                                                      |           |     |           |     |                    |                      |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                               | ENZ: 17,1;<br>PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Z powodu progresji choroby                           | 17 (2,0)  | 871 | 18 (2,1)  | 844 | 0,91 (0,47; 1,78)  | -0,002 (-0,02; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                     | Z innych przyczyn                                    | 16 (1,8)  | 871 | 13 (1,5)  | 844 | 1,20 (0,57; 2,50)  | 0,003 (-0,01; 0,02)  | NIE |
|                                                                         |                                                     | Z nieznanych przyczyn                                | 4 (0,5)   | 871 | 1 (0,1)   | 844 | 3,89 (0,43; 34,87) | 0,003 (-0,002; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                     | Nagły / nieoczekiwany zgon                           | 10 (1,1)  | 871 | 6 (0,7)   | 844 | 1,62 (0,59; 4,48)  | 0,004 (-0,005; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                     | Z przyczyn niezwiązanych z rakiem gruczołu krokowego | 18 (2,1)  | 871 | 13 (1,5)  | 844 | 1,35 (0,66; 2,77)  | 0,01 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|                                                                         |                                                     | Z przyczyn sercowo-naczyniowych                      | 9 (1,0)** | 871 | 5 (0,6)** | 844 | 1,75 (0,58; 5,25)  | 0,004 (-0,004; 0,01) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                     |                                                      |           |     |           |     |                    |                      |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

\*\*u 1 chorego z każdej z grup, przed zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych odnotowano zdarzenie niepożądane związane z nadciśnieniem

### 3.14.2. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały u zbliżonej liczby chorych w grupie ENZ i PLC (mniej niż 3%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie, co może świadczyć na korzyść ENZ biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji w tej grupie chorych.

Również ostra niewydolność nerek oraz zatorowość płucna występowały ze zbliżoną częstością w grupie ENZ i PLC (u mniej niż 1% chorych), a różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

**Tabela 52.**

**Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*                               | Punkt końcowy            | ENZ      |     | PLC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|----------|-----|----------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
|                                                                         |                                                     |                          | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                    |                       |     |
| <b>Ciężkie działania niepożądane</b>                                    |                                                     |                          |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1;<br>PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                   | 25 (2,9) | 871 | 22 (2,6) | 844 | 1,10 (0,62; 1,97)  | 0,003 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|                                                                         |                                                     | Ostra niewydolność nerek | 3 (0,3)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 2,91 (0,30; 28,07) | 0,002 (-0,002; 0,01)  | NIE |
|                                                                         |                                                     | Zatorowość płucna        | 0 (0,0)  | 871 | 3 (0,4)  | 844 | 0,13 (0,01; 1,26)  | -0,004 (-0,01; 0,001) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                     |                          |          |     |          |     |                    |                       |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

### 3.14.3. Działania niepożądane

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

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

Istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymującej ENZ w porównaniu do grupy stosującej PLC występowały: zaburzenia psychiczne ogółem, zaburzenia układu nerwowego ogółem,



---

zaburzenia smaku, ból głowy, zaburzenia naczyniowe ogółem, uderzenia gorąca, nadciśnienie (niezależnie od stopnia nasilenia oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia), zaparcia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, zmęczenie oraz astenia.

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

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

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 53.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)                       | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                               | ENZ        |     | PLC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)            | IS  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|------------------------|-----|
|                                            |                                                  |                                             | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                        |     |
| <b>Działania niepożądane</b>               |                                                  |                                             |            |     |            |     |                   |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                      | 566 (65,0) | 871 | 421 (49,9) | 844 | 1,86 (1,54; 2,26) | 0,15 (0,10; 0,20)      | TAK |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                  |                                             |            |     |            |     |                   |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                      | 71 (8,2)   | 871 | 61 (7,2)   | 844 | 1,14 (0,80; 1,63) | 0,01 (-0,02; 0,03)     | NIE |
|                                            |                                                  | Zmniejszenie łaknienia                      | 62 (7,1)   | 871 | 56 (6,6)   | 844 | 1,08 (0,74; 1,57) | 0,005 (-0,02; 0,03)    | NIE |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |                                                  |                                             |            |     |            |     |                   |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                      | 32 (3,7)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 1,86 (1,02; 3,37) | 0,02 (0,0009; 0,03)    | TAK |
|                                            |                                                  | Bezsенność                                  | 17 (2,0)   | 871 | 11 (1,3)   | 844 | 1,51 (0,70; 3,24) | 0,01 (-0,01; 0,02)     | NIE |
|                                            |                                                  | Zaburzenia umysłowe                         | 0 (0,0)    | 871 | 2 (0,2)    | 844 | 0,13 (0,01; 2,10) | -0,002 (-0,01; 0,002)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |                                                  |                                             |            |     |            |     |                   |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                      | 157 (18,0) | 871 | 76 (9,0)   | 844 | 2,22 (1,66; 2,98) | 0,09 (0,06; 0,12)      | TAK |
|                                            |                                                  | Zaburzenia smaku                            | 47 (5,4)   | 871 | 20 (2,4)   | 844 | 2,35 (1,38; 4,00) | 0,03 (0,01; 0,05)      | TAK |
|                                            |                                                  | Ból głowy                                   | 33 (3,8)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 1,92 (1,06; 3,47) | 0,02 (0,002; 0,03)     | TAK |
|                                            |                                                  | Zawroty głowy                               | 24 (2,8)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 1,38 (0,74; 2,58) | 0,01 (-0,01; 0,02)     | NIE |
|                                            |                                                  | Ospałość                                    | 14 (1,6)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 0,79 (0,39; 1,62) | -0,004 (-0,02; 0,01)   | NIE |
| <b>Zaburzenia serca</b>                    |                                                  |                                             |            |     |            |     |                   |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Wydłużenie odstępu QT ≥3. stopnia nasilenia | 0 (0,0)    | 871 | 4 (0,5)    | 844 | 0,13 (0,02; 0,93) | -0,005 (-0,01; 0,0004) | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>               |                                                  |                                             |            |     |            |     |                   |                        |     |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy       | ENZ                       |          | PLC        |          | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS                |     |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|----------|------------|----------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----|
|                                                          |                                                  |                     | n (%)                     | N        | n (%)      | N        |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem              | 167 (19,2)                | 871      | 68 (8,1)   | 844      | 2,71 (2,01; 3,65) | 0,11 (0,08; 0,14)     | TAK               |     |
|                                                          |                                                  | Uderzenia gorąca    | 117 (13,4)                | 871      | 48 (5,7)   | 844      | 2,57 (1,81; 3,65) | 0,08 (0,05; 0,10)     | TAK               |     |
|                                                          |                                                  | Nadciśnienie        | Dowolny stopień nasilenia | 41 (4,7) | 871        | 11 (1,3) | 844               | 3,74 (1,91; 7,33)     | 0,03 (0,02; 0,05) | TAK |
|                                                          |                                                  |                     | ≥3. stopnia nasilenia     | 24 (2,8) | 871        | 6 (0,7)  | 844               | 3,96 (1,61; 9,73)     | 0,02 (0,01; 0,03) | TAK |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                                  |                     |                           |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem              | 239 (27,4)                | 871      | 206 (24,4) | 844      | 1,17 (0,94; 1,45) | 0,03 (-0,01; 0,07)    | NIE               |     |
|                                                          |                                                  | Nudności            | 116 (13,3)                | 871      | 110 (13,0) | 844      | 1,03 (0,77; 1,36) | 0,003 (-0,03; 0,03)   | NIE               |     |
|                                                          |                                                  | Biegunka            | 58 (6,7)                  | 871      | 46 (5,5)   | 844      | 1,24 (0,83; 1,84) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE               |     |
|                                                          |                                                  | Zaparcia            | 58 (6,7)                  | 871      | 33 (3,9)   | 844      | 1,75 (1,13; 2,72) | 0,03 (0,01; 0,05)     | TAK               |     |
|                                                          |                                                  | Wymioty             | 15 (1,7)                  | 871      | 29 (3,4)   | 844      | 0,49 (0,26; 0,93) | -0,02 (-0,03; -0,002) | TAK               |     |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                  |                     |                           |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem              | 63 (7,2)                  | 871      | 37 (4,4)   | 844      | 1,70 (1,12; 2,58) | 0,03 (0,01; 0,05)     | TAK               |     |
|                                                          |                                                  | Nadmierna potliwość | 18 (2,1)                  | 871      | 12 (1,4)   | 844      | 1,46 (0,70; 3,06) | 0,01 (-0,01; 0,02)    | NIE               |     |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                  |                     |                           |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem              | 75 (8,6)                  | 871      | 71 (8,4)   | 844      | 1,03 (0,73; 1,44) | 0,002 (-0,02; 0,03)   | NIE               |     |
|                                                          |                                                  | Bóle stawów         | 25 (2,9)                  | 871      | 18 (2,1)   | 844      | 1,36 (0,73; 2,50) | 0,01 (-0,01; 0,02)    | NIE               |     |
|                                                          |                                                  | Bóle mięśni         | 13 (1,5)                  | 871      | 17 (2,0)   | 844      | 0,74 (0,36; 1,53) | -0,01 (-0,02; 0,01)   | NIE               |     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                  |                     |                           |          |            |          |                   |                       |                   |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem              | 306 (35,1)                | 871      | 192 (22,7) | 844      | 1,84 (1,49; 2,28) | 0,12 (0,08; 0,17)     | TAK               |     |
|                                                          |                                                  | Zmęczenie           | 220 (25,3)                | 871      | 143 (16,9) | 844      | 1,66 (1,31; 2,10) | 0,08 (0,04; 0,12)     | TAK               |     |

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy           | ENZ      |     | PLC      |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|----------|-----|----------|-----|-------------------|----------------------|-----|
|                                                                         |                                                  |                         | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                   |                      |     |
|                                                                         |                                                  | Astenia                 | 67 (7,7) | 871 | 29 (3,4) | 844 | 2,34 (1,50; 3,66) | 0,04 (0,02; 0,06)    | TAK |
|                                                                         |                                                  | Obrzęk obwodowy         | 29 (3,3) | 871 | 16 (1,9) | 844 | 1,78 (0,96; 3,31) | 0,01 (-0,0007; 0,03) | NIE |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>                      |                                                  |                         |          |     |          |     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                  | 47 (5,4) | 871 | 40 (4,7) | 844 | 1,15 (0,74; 1,77) | 0,01 (-0,01; 0,03)   | NIE |
|                                                                         |                                                  | Zmniejszenie masy ciała | 20 (2,3) | 871 | 17 (2,0) | 844 | 1,14 (0,59; 2,20) | 0,003 (-0,01; 0,02)  | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                  |                         |          |     |          |     |                   |                      |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

### 3.14.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była nieznacznie wyższa w grupie stosującej ENZ (32,0%) w porównaniu do grupy przyjmującej PLC (26,8%), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Należy jednak mieć na uwadze, że okres monitorowania zdarzeń w grupie ENZ był znacznie dłuższy. Ponadto spodziewanym efektem dodania enzalutamidu do leczenia wspomagającego stosowanego w terapii raka gruczołu krokowego, może być większa liczba zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie terapii wspomagającej. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2014* mediana czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego nie została osiągnięta w grupie stosującej ENZ, natomiast w grupie chorych przyjmujących PLC wynosiła 23,3 miesiąca, co świadczy na korzyść analizowanej interwencji.

Omdlenie oraz złamanie szyjki kości udowej występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie PLC, natomiast zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz wodonercze występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie ENZ. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały u więcej niż 7% chorych w żadnej z grup (Tabela 54).

W podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych oraz w wieku poniżej lub co najmniej 75 lat ciężkie zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością jak w populacji ogólnej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 55).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższych tabelach.

**Tabela 54.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)                                                                | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy            | ENZ        |     | PLC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|                                                                                     |                                                  |                          | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>                                                |                                                  |                          |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                                                                 | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem**                 | 279 (32,0) | 871 | 226 (26,8) | 844 | 1,29 (1,05; 1,59) | 0,05 (0,01; 0,10)     | TAK |
| <b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |                                                  |                          |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                   | 38 (4,4)   | 871 | 28 (3,3)   | 844 | 1,33 (0,81; 2,19) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Zapalenie płuc           | 10 (1,1)   | 871 | 6 (0,7)    | 844 | 1,62 (0,59; 4,48) | 0,004 (-0,005; 0,01)  | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Zakażenie dróg moczowych | 6 (0,7)    | 871 | 5 (0,6)    | 844 | 1,16 (0,35; 3,83) | 0,001 (-0,01; 0,01)   | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Posocznica moczowa       | 5 (0,6)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 1,62 (0,39; 6,79) | 0,002 (-0,004; 0,01)  | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Posocznica               | 1 (0,1)    | 871 | 4 (0,5)    | 844 | 0,24 (0,03; 2,16) | -0,004 (-0,01; 0,002) | NIE |
| <b>Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                                                  |                          |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                   | 56 (6,4)   | 871 | 37 (4,4)   | 844 | 1,50 (0,98; 2,30) | 0,02 (-0,0009; 0,04)  | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Ból nowotworowy          | 17 (2,0)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 0,97 (0,49; 1,91) | -0,0006 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |                                                  |                          |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                   | 17 (2,0)   | 871 | 9 (1,1)    | 844 | 1,85 (0,82; 4,17) | 0,01 (-0,003; 0,02)   | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Niedokrwistość           | 14 (1,6)   | 871 | 8 (0,9)    | 844 | 1,71 (0,71; 4,09) | 0,01 (-0,004; 0,02)   | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia psychiczne</b>                                                |                                                  |                          |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                   | 2 (0,2)    | 871 | 7 (0,8)    | 844 | 0,28 (0,06; 1,33) | -0,01 (-0,01; 0,0009) | NIE |
|                                                                                     |                                                  | Stan splątania           | 1 (0,1)    | 871 | 4 (0,5)    | 844 | 0,24 (0,03; 2,16) | -0,004 (-0,01; 0,002) | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia układu nerwowego</b>                                          |                                                  |                          |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL                                                                             | ENZ: 17,1; PLC: 5,4                              | Ogółem                   | 57 (6,5)   | 871 | 43 (5,1)   | 844 | 1,30 (0,87; 1,96) | 0,01 (-0,01; 0,04)    | NIE |

| Badanie (publikacja)                                                          | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                | ENZ      |     | PLC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|----------|-----|----------|-----|--------------------|-----------------------|-----|
|                                                                               |                                                  |                              | n (%)    | N   | n (%)    | N   |                    |                       |     |
| (EMA 2014)                                                                    | Data odcięcia: 16.09.2013                        | Ucisk rdzenia kręgowego      | 28 (3,2) | 871 | 24 (2,8) | 844 | 1,13 (0,65; 1,97)  | 0,004 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|                                                                               |                                                  | Omdlenie                     | 6 (0,7)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,20 (1,45; 35,79) | 0,01 (0,0009; 0,01)   | TAK |
|                                                                               |                                                  | Zdarzenie naczyniowo-mózgowe | 4 (0,5)  | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 3,89 (0,43; 34,87) | 0,003 (-0,002; 0,01)  | NIE |
|                                                                               |                                                  | Zespół ogona końskiego       | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,005 (-0,0004; 0,01) | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia serca</b>                                               |                                                  |                              |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                       | 27 (3,1) | 871 | 18 (2,1) | 844 | 1,47 (0,80; 2,69)  | 0,01 (-0,01; 0,02)    | NIE |
|                                                                               |                                                  | Migotanie przedsionków       | 6 (0,7)  | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 0,97 (0,31; 3,02)  | -0,0002 (-0,01; 0,01) | NIE |
|                                                                               |                                                  | Choroba niedokrwienna serca  | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,005 (-0,0004; 0,01) | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                  |                              |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                       | 16 (1,8) | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 2,24 (0,92; 5,47)  | 0,01 (-0,0007; 0,02)  | NIE |
|                                                                               |                                                  | Zakrzepica żył głębokich     | 4 (0,5)  | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 1,94 (0,35; 10,63) | 0,002 (-0,003; 0,01)  | NIE |
|                                                                               |                                                  | Nadciśnienie                 | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,005 (-0,0004; 0,01) | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                  |                              |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                       | 21 (2,4) | 871 | 18 (2,1) | 844 | 1,13 (0,60; 2,14)  | 0,003 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|                                                                               |                                                  | Zatorowość płucna            | 5 (0,6)  | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 0,69 (0,22; 2,18)  | -0,003 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                  |                              |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                       | 27 (3,1) | 871 | 16 (1,9) | 844 | 1,66 (0,89; 3,10)  | 0,01 (-0,003; 0,03)   | NIE |
|                                                                               |                                                  | Zaparcia                     | 4 (0,5)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,77 (0,21; 2,89)  | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |                                                  |                              |          |     |          |     |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                       | 28 (3,2) | 871 | 32 (3,8) | 844 | 0,84 (0,50; 1,41)  | -0,01 (-0,02; 0,01)   | NIE |
|                                                                               |                                                  | Ból pleców                   | 4 (0,5)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,77 (0,21; 2,89)  | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|                                                                               |                                                  | Ból kości                    | 3 (0,3)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,58 (0,14; 2,43)  | -0,003 (-0,01; 0,004) | NIE |

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                           | ENZ      |     | PLC               |                      | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|-----|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|-----|
|                                                                         |                                                  |                                         | n (%)    | N   | n (%)             | N                    |                    |                       |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                        |                                                  |                                         |          |     |                   |                      |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 39 (4,5) | 871 | 60 (7,1)          | 844                  | 0,61 (0,40; 0,93)  | -0,03 (-0,05; -0,004) | TAK |
|                                                                         |                                                  | Zatrzymanie moczu                       | 10 (1,1) | 871 | 13 (1,5)          | 844                  | 0,74 (0,32; 1,70)  | -0,004 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Niedrożność dróg moczowych              | 7 (0,8)  | 871 | 8 (0,9)           | 844                  | 0,85 (0,31; 2,35)  | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Krwimocz                                | 5 (0,6)  | 871 | 12 (1,4)          | 844                  | 0,40 (0,14; 1,14)  | -0,01 (-0,02; 0,001)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Ostra niewydolność nerek                | 5 (0,6)  | 871 | 5 (0,6)           | 844                  | 0,97 (0,28; 3,36)  | -0,0002 (-0,01; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                  | Niedrożność moczowodu                   | 4 (0,5)  | 871 | 4 (0,5)           | 844                  | 0,97 (0,24; 3,89)  | -0,0001 (-0,01; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                  | Uropatia z niedrożnością dróg moczowych | 2 (0,2)  | 871 | 6 (0,7)           | 844                  | 0,32 (0,06; 1,60)  | -0,005 (-0,01; 0,002) | NIE |
| Wodonercze                                                              | 0 (0,0)                                          | 871                                     | 11 (1,3) | 844 | 0,13 (0,04; 0,42) | -0,01 (-0,02; -0,01) | TAK                |                       |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>              |                                                  |                                         |          |     |                   |                      |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 32 (3,7) | 871 | 27 (3,2)          | 844                  | 1,15 (0,69; 1,94)  | 0,005 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|                                                                         |                                                  | Ogólne pogorszenie stanu zdrowia        | 14 (1,6) | 871 | 10 (1,2)          | 844                  | 1,36 (0,60; 3,08)  | 0,004 (-0,01; 0,02)   | NIE |
|                                                                         |                                                  | Zgon                                    | 4 (0,5)  | 871 | 1 (0,1)           | 844                  | 3,89 (0,43; 34,87) | 0,003 (-0,002; 0,01)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Zmęczenie                               | 4 (0,5)  | 871 | 0 (0,0)           | 844                  | 7,19 (1,01; 51,13) | 0,005 (-0,0004; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                  | Progresja choroby***                    | 3 (0,3)  | 871 | 7 (0,8)           | 844                  | 0,41 (0,11; 1,60)  | -0,005 (-0,01; 0,002) | NIE |
| <b>Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                |                                                  |                                         |          |     |                   |                      |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                  | 31 (3,6) | 871 | 18 (2,1)          | 844                  | 1,69 (0,94; 3,05)  | 0,01 (-0,001; 0,03)   | NIE |
|                                                                         |                                                  | Złamanie patologiczne                   | 10 (1,1) | 871 | 5 (0,6)           | 844                  | 1,95 (0,66; 5,73)  | 0,01 (-0,003; 0,01)   | NIE |
|                                                                         |                                                  | Upadek                                  | 7 (0,8)  | 871 | 3 (0,4)           | 844                  | 2,27 (0,59; 8,81)  | 0,005 (-0,003; 0,01)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Złamanie szyjki kości udowej            | 5 (0,6)  | 871 | 0 (0,0)           | 844                  | 7,20 (1,24; 41,63) | 0,01 (0,0002; 0,01)   | TAK |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                  |                                         |          |     |                   |                      |                    |                       |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014



\*według publikacji *EMA 2014*, mediana (95% CI) [mies.] czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie ENZ i PLC wynosiła odpowiednio: n/o (28,3; n/o) oraz 23,3 (16,1; n/o)

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

**Tabela 55.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *PREVAIL* – analiza w podgrupach**

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*     | Punkt końcowy | Podgrupa                                                                                | ENZ   |            | PLC   |            | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|-------|------------|-------------|-------------------|--------------------|-----|
|                                                                         |                           |               |                                                                                         | n (%) | N          | n (%) | N          |             |                   |                    |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>                                    |                           |               |                                                                                         |       |            |       |            |             |                   |                    |     |
| <i>PREVAIL (Graff 2015)</i>                                             | ENZ: 17,1; PLC: 5,4       | Ogółem        | Wiek [lata]                                                                             | <75   | 156 (28,2) | 554   | 130 (23,6) | 552         | 1,27 (0,97; 1,67) | 0,05 (-0,01; 0,10) | NIE |
|                                                                         |                           |               |                                                                                         | ≥75   | 123 (38,8) | 317   | 96 (32,9)  | 292         | 1,29 (0,93; 1,81) | 0,06 (-0,02; 0,14) | NIE |
| <i>PREVAIL (Alumkal 2017)</i>                                           | Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem        | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | Tak   | 35 (35,7)  | 98    | 33 (31,1)  | 106         | 1,23 (0,69; 2,20) | 0,05 (-0,08; 0,18) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                           |               |                                                                                         |       |            |       |            |             |                   |                    |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

### 3.14.5. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane przedstawiono w podziale na populacje ogółem (Tabela 56) oraz w podgrupach (Tabela 57).

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

Zdarzenia niepożądane, które były raportowane u chorych z częstością wynoszącą co najmniej 30% były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Natomiast w grupie PLC najczęściej obserwowano: zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

W obrębie powyższych kategorii najczęściej, tj. u  $>20\%$  chorych, odnotowywano hiperglikemię 1. stopnia nasilenia, nudności, zaparcia, ból pleców, ból stawów oraz zmęczenie (w tym 1. stopnia nasilenia) w grupie ENZ oraz hiperglikemię 1. stopnia nasilenia, nudności, ból pleców oraz zmęczenie w grupie PLC.

Znamiennie statystycznie częściej w grupie ENZ w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano (wszystkie zdarzenia podano dla dowolnego stopnia nasilenia, chyba, że zaznaczono inaczej):

- ⊕ zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (40,1%% vs 27,0%%), w tym zakażenia górnych dróg oddechowych (6,1% vs 3,6%);
- ⊕ zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (27,6% vs 22,9%), w tym hiperglikemię 1. stopnia nasilenia (73,0% vs 59,5%);
- ⊕ zaburzenia psychiczne ogółem (18,5% vs 11,7%), w tym bezsenność (8,0% vs 5,6%);
- ⊕ zaburzenia układu nerwowego ogółem (46,3% vs 30,0%), w tym ból głowy (10,4% vs 7,0%) i zaburzenia smaku (7,6% vs 3,7%);
- ⊕ zaburzenia oka ogółem (1,6% vs 0,2%) oraz zaćma (1,3% vs 0,1%; lub zabieg chirurgiczny związany z zaćmą – 1,3% vs 0,2%) ≥3. stopnia nasilenia;
- ⊕ zaburzenia naczyniowe ogółem (34,7% vs 16,7%; także ≥3. stopnia nasilenia – 7,9% vs 3,1%), w tym udarzenia gorąca (18,0% vs 7,7%) i nadciśnienie (13,4% vs 4,1%; także ≥3. stopnia nasilenia – 6,8% vs 2,3%);
- ⊕ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem (27,7% vs 20,7%);
- ⊕ zaburzenia żołądka i jelit ogółem (58,6% vs 51,9%), w tym zaparcie (22,2% vs 17,2%);
- ⊕ ból pleców (27,0% vs 22,2%);
- ⊕ ból stawów (20,3% vs 16,0%);
- ⊕ krwimocz (8,4% vs 5,8%);
- ⊕ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (60,5% vs 47,4%), w tym zmęczenie (35,6% vs 25,8%; także 1. stopnia nasilenia – 21,5% vs 14,0%) i astenia (13,0% vs 7,9%);
- ⊕ zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (23,2% vs 19,2%), w tym zmniejszenie masy ciała (11,5% vs 8,4%);
- ⊕ urazy zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (21,9% vs 13,9%), w tym upadek (11,6% vs 5,3%).

Natomiast, w grupie PLC znamienne statystycznie częściej niż w grupie ENZ występowały:

- ⊕ ból kości (9,2% vs 13,7%);
- ⊕ zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz ≥3. stopnia nasilenia (5,6% vs 8,1%);
- ⊕ wodonercze (0,6% vs 1,9%).

W podgrupie chorych w wieku poniżej i co najmniej 75 lat oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych zdarzenia niepożądane ogółem i ≥3. stopnia nasilenia występowały ze

---

zbliżoną częstością jak w populacji ogólnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy PLC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, za wyjątkiem podgrupy chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych, gdzie nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Istotnie statystycznie częściej obserwowano także zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia nasilenia w podgrupie chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych.

W grupie ENZ znamienne statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały: ból głowy i obrzęk obwodowy u chorych  $<75$  lat, zaparcie u chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych, ból pleców oraz ból stawów u chorych  $\geq 75$  lat oraz bez przerzutów do narządów wewnętrznych, uderzenia gorąca, nadciśnienie, astenia i upadek o dowolnym stopniu nasilenia w obu grupach wiekowych, zmęczenie w obu grupach wiekowych i u chorych bez przerzutów.

Należy jednak podkreślić, że czas raportowania zdarzeń w grupie ENZ był znacznie dłuższy niż w grupie PLC.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

---

**Tabela 56.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PREVAIL**

| Badanie (publikacja)                                                        | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                        | Stopień nasilenia | ENZ        |     | PLC               |                     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS  |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|------------|-----|-------------------|---------------------|-------------------|----------------------|-----|
|                                                                             |                                                  |                                      |                   | n (%)      | N   | n (%)             | N                   |                   |                      |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>                                                |                                                  |                                      |                   |            |     |                   |                     |                   |                      |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                                                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                               | Dowolny           | 844 (96,9) | 871 | 787 (93,2)        | 844                 | 2,26 (1,42; 3,62) | 0,04 (0,02; 0,06)    | TAK |
|                                                                             |                                                  |                                      | ≥3. stopnia**     | 374 (42,9) | 871 | 313 (37,1)        | 844                 | 1,28 (1,05; 1,55) | 0,06 (0,01; 0,10)    | TAK |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |                                                  |                                      |                   |            |     |                   |                     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                          | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                               | Dowolny           | 349 (40,1) | 871 | 228 (27,0)        | 844                 | 1,81 (1,47; 2,21) | 0,13 (0,09; 0,17)    | TAK |
|                                                                             |                                                  |                                      | ≥3. stopnia       | 45 (5,2)   | 871 | 37 (4,4)          | 844                 | 1,19 (0,76; 1,86) | 0,01 (-0,01; 0,03)   | NIE |
|                                                                             |                                                  | Zapalenie nosogardzieli              | Dowolny           | 62 (7,1)   | 871 | 42 (5,0)          | 844                 | 1,46 (0,98; 2,19) | 0,02 (-0,001; 0,04)  | NIE |
|                                                                             |                                                  | Zakażenia dróg moczowych             | Dowolny           | 58 (6,7)   | 871 | 58 (6,9)          | 844                 | 0,97 (0,66; 1,41) | -0,002(-0,03; 0,02)  | NIE |
|                                                                             |                                                  |                                      | ≥3. stopnia       | 13 (1,5)   | 871 | 11 (1,3)          | 844                 | 1,15 (0,51; 2,58) | 0,002 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|                                                                             |                                                  | Zakażenie górnych dróg oddechowych   | Dowolny           | 53 (6,1)   | 871 | 30 (3,6)          | 844                 | 1,76 (1,11; 2,78) | 0,03 (0,01; 0,05)    | TAK |
| Zapalenie płuc                                                              | ≥3. stopnia                                      | 11 (1,3)                             | 871               | 7 (0,8)    | 844 | 1,53 (0,59; 3,96) | 0,004 (-0,01; 0,01) | NIE               |                      |     |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                                                  |                                      |                   |            |     |                   |                     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                          | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                               | ≥3. stopnia       | 52 (6,0)   | 871 | 38 (4,5)          | 844                 | 1,35 (0,88; 2,07) | 0,01 (-0,01; 0,04)   | NIE |
|                                                                             |                                                  | Ból związany z obecnością przerzutów | ≥3. stopnia       | 14 (1,6)   | 871 | 16 (1,9)          | 844                 | 0,85 (0,41; 1,74) | -0,003 (-0,02; 0,01) | NIE |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |                                                  |                                      |                   |            |     |                   |                     |                   |                      |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                          | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                               | Dowolny           | 87 (10,0)  | 871 | 86 (10,2)         | 844                 | 0,98 (0,71; 1,34) | -0,002(-0,03; 0,03)  | NIE |
|                                                                             |                                                  |                                      | ≥3. stopnia       | 37 (4,2)   | 871 | 31 (3,7)          | 844                 | 1,16 (0,72; 1,89) | 0,01 (-0,01; 0,02)   | NIE |

| Badanie (publikacja)                       | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                               | Stopień nasilenia | ENZ        |          | PLC        |                   | OR (95% CI)        | RD (95% CI)           | IS  |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|------------|----------|------------|-------------------|--------------------|-----------------------|-----|
|                                            |                                                  |                                                             |                   | n (%)      | N        | n (%)      | N                 |                    |                       |     |
|                                            |                                                  | Niedokrwistość                                              | Dowolny           | 66 (7,6)   | 871      | 69 (8,2)   | 844               | 0,92 (0,65; 1,31)  | -0,01 (-0,03; 0,02)   | NIE |
|                                            |                                                  |                                                             | ≥3. stopnia       | 29 (3,3)   | 871      | 25 (3,0)   | 844               | 1,13 (0,66; 1,94)  | 0,00 (-0,01; 0,02)    | NIE |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> |                                                  |                                                             |                   |            |          |            |                   |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                      | Dowolny           | 240 (27,6) | 871      | 193 (22,9) | 844               | 1,28 (1,03; 1,60)  | 0,05 (0,01; 0,09)     | TAK |
|                                            |                                                  | Hiperglikemia                                               | 1. stopień        | 636 (73,0) | 871      | 502 (59,5) | 844               | 1,84 (1,50; 2,26)  | 0,14 (0,09; 0,18)     | TAK |
| ≥3. stopnia                                |                                                  |                                                             | 35 (4,0)          | 871        | 25 (3,0) | 844        | 1,37 (0,81; 2,31) | 0,01 (-0,01; 0,03) | NIE                   |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                        |                                                  | Zmniejszenie łaknienia                                      | Dowolny           | 158 (18,1) | 871      | 136 (16,1) | 844               | 1,15 (0,90; 1,48)  | 0,02 (-0,02; 0,06)    | NIE |
|                                            |                                                  |                                                             | ≥3. stopnia       | 2 (0,2)    | 871      | 6 (0,7)    | 844               | 0,32 (0,06; 1,60)  | -0,005(-0,01; 0,002)  | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                         |                                                  | Hiperglikemia oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi | ≥2. stopnia       | 25 (2,9)   | 871      | 30 (3,6)   | 844               | 0,80 (0,47; 1,38)  | -0,01 (-0,02; 0,01)   | NIE |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>               |                                                  |                                                             |                   |            |          |            |                   |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                      | Dowolny           | 161 (18,5) | 871      | 99 (11,7)  | 844               | 1,71 (1,30; 2,24)  | 0,07 (0,03; 0,10)     | TAK |
|                                            |                                                  | Bezsенność                                                  | Dowolny           | 70 (8,0)   | 871      | 47 (5,6)   | 844               | 1,48 (1,01; 2,17)  | 0,02 (0,0009; 0,05)   | TAK |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>         |                                                  |                                                             |                   |            |          |            |                   |                    |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                         | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                      | Dowolny           | 403 (46,3) | 871      | 253 (30,0) | 844               | 2,01 (1,65; 2,45)  | 0,16 (0,12; 0,21)     | TAK |
|                                            |                                                  |                                                             | ≥3. stopnia       | 73 (8,4)   | 871      | 53 (6,3)   | 844               | 1,37 (0,95; 1,97)  | 0,02 (-0,004; 0,05)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                        |                                                  | Ból głowy                                                   | Dowolny           | 91 (10,4)  | 871      | 59 (7,0)   | 844               | 1,55 (1,10; 2,19)  | 0,03(0,01; 0,06)      | TAK |
|                                            |                                                  |                                                             | ≥3. stopnia       | 2 (0,2)    | 871      | 3 (0,4)    | 844               | 0,65 (0,11; 3,87)  | -0,001 (-0,01; 0,004) | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                         |                                                  | Zawroty głowy                                               | Dowolny           | 76 (8,7)   | 871      | 53 (6,3)   | 844               | 1,43 (0,99; 2,05)  | 0,02 (-0,0004; 0,05)  | NIE |
|                                            |                                                  | Zaburzenia smaku                                            | Dowolny           | 66 (7,6)   | 871      | 31 (3,7)   | 844               | 2,15 (1,39; 3,33)  | 0,04 (0,02; 0,06)     | TAK |

| Badanie (publikacja)                                                  | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                              | Stopień nasilenia | ENZ        |     | PLC        |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)           | IS  |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|------------|-----|------------|-----|---------------------|-----------------------|-----|
|                                                                       |                                                  |                                            |                   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                     |                       |     |
|                                                                       |                                                  | Ucisk rdzenia kręgowego                    | ≥3. stopnia       | 33 (3,8)   | 871 | 24 (2,8)   | 844 | 1,35 (0,79; 2,30)   | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |
|                                                                       |                                                  | Utrata przytomności                        | Dowolny           | 16 (1,8)   | 871 | 10 (1,2)   | 871 | 1,56(0,70; 3,46)    | 0,01(-0,01; 0,02)     | NIE |
|                                                                       |                                                  | Omdlenie                                   | ≥3. stopnia       | 14 (1,6)   | 871 | 8 (0,9)    | 844 | 1,71 (0,71; 4,09)   | 0,01 (-0,004; 0,02)   | NIE |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                                                  |                                            |                   |            |     |            |     |                     |                       |     |
|                                                                       |                                                  | Ogółem                                     | ≥3. stopnia       | 14 (1,6)   | 871 | 2 (0,2)    | 844 | 6,88 (1,56; 30,35)  | 0,01 (0,005; 0,02)    | TAK |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zaćma/zabieg chirurgiczny związany z zaćmą | ≥3. stopnia       | 11 (1,3)   | 871 | 2 (0,2)    | 844 | 5,38 (1,19; 24,37)  | 0,01 (0,002; 0,02)    | TAK |
|                                                                       |                                                  | Zaćma                                      | ≥3. stopnia       | 11 (1,3)   | 871 | 1 (0,1)    | 844 | 10,78 (1,39; 83,70) | 0,01 (0,004; 0,02)    | TAK |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                  |                                            |                   |            |     |            |     |                     |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Torsades de pointes/wydłużenie odstępu QT  | Dowolny           | 11 (1,3)   | 871 | 11 (1,3)   | 844 | 0,97(0,42; 2,25)    | -0,0004 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                  |                                            |                   |            |     |            |     |                     |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    |                                                  | Ogółem                                     | Dowolny           | 302 (34,7) | 871 | 141 (16,7) | 844 | 2,65 (2,11; 3,33)   | 0,18 (0,14; 0,22)     | TAK |
|                                                                       |                                                  |                                            | ≥3. stopnia       | 69 (7,9)   | 871 | 26 (3,1)   | 844 | 2,71 (1,71; 4,29)   | 0,05 (0,03; 0,07)     | TAK |
| PREVAIL (Beer 2014)                                                   | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Uderzenia gorąca                           | Dowolny           | 157 (18,0) | 871 | 65 (7,7)   | 844 | 2,64 (1,94; 3,58)   | 0,10 (0,07; 0,13)     | TAK |
|                                                                       |                                                  |                                            | ≥3. stopnia       | 1 (0,1)    | 871 | 0 (0,0)    | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,00 (-0,002; 0,004)  | NIE |
|                                                                       |                                                  | Nadciśnienie                               | Dowolny           | 117 (13,4) | 871 | 35 (4,1)   | 844 | 3,59 (2,43; 5,30)   | 0,09 (0,07; 0,12)     | TAK |
|                                                                       |                                                  |                                            | ≥3. stopnia       | 59 (6,8)   | 871 | 19 (2,3)   | 844 | 3,15 (1,86; 5,34)   | 0,05 (0,03; 0,06)     | TAK |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                    |                                                  | Choroba zakrzepowo-zatorowa                | Dowolny           | 15 (1,7)   | 871 | 17 (2,0)   | 844 | 0,85 (0,42; 1,72)   | -0,003 (-0,02; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                  |                                            |                   |            |     |            |     |                     |                       |     |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                                                        | Stopień nasilenia | ENZ        |     | PLC        |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)           | IS  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------|-----|------------|-----|-------------------|-----------------------|-----|
|                                                          |                                                  |                                                                                      |                   | n (%)      | N   | n (%)      | N   |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                                               | Dowolny           | 241 (27,7) | 871 | 175 (20,7) | 844 | 1,46 (1,17; 1,83) | 0,07 (0,03; 0,11)     | TAK |
|                                                          |                                                  | Kaszel                                                                               | Dowolny           | 72 (8,3)   | 871 | 58 (6,9)   | 844 | 1,22 (0,85; 1,75) | 0,01 (-0,01; 0,04)    | NIE |
|                                                          |                                                  | Duszność                                                                             | Dowolny           | 69 (7,9)   | 871 | 60 (7,1)   | 844 | 1,12 (0,78; 1,61) | 0,01 (-0,02; 0,03)    | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                                  |                                                                                      |                   |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                                                               | Dowolny           | 510 (58,6) | 871 | 438 (51,9) | 844 | 1,31 (1,08; 1,58) | 0,07 (0,02; 0,11)     | TAK |
|                                                          |                                                  |                                                                                      | ≥3. stopnia       | 37 (4,2)   | 871 | 25 (3,0)   | 844 | 1,45 (0,87; 2,44) | 0,01 (-0,005; 0,03)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Nudności                                                                             | Dowolny           | 201 (23,1) | 871 | 190 (22,5) | 844 | 1,03 (0,82; 1,29) | 0,01 (-0,03; 0,05)    | NIE |
|                                                          |                                                  |                                                                                      | ≥3. stopnia       | 9 (1,0)    | 871 | 4 (0,5)    | 844 | 2,19 (0,67; 7,15) | 0,01 (-0,003; 0,01)   | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                      | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zaparcie                                                                             | Dowolny           | 193 (22,2) | 871 | 145 (17,2) | 844 | 1,37(1,08; 1,74)  | 0,05 (0,01; 0,09)     | TAK |
|                                                          |                                                  |                                                                                      | ≥3. stopnia       | 4 (0,5)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 1,29 (0,29; 5,80) | 0,001 (-0,005; 0,01)  | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Biegunka                                                                             | Dowolny           | 142 (16,3) | 871 | 119 (14,1) | 844 | 1,19 (0,91; 1,55) | 0,02 (-0,01; 0,06)    | NIE |
|                                                          |                                                  |                                                                                      | ≥3. stopnia       | 2 (0,2)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 0,65 (0,11; 3,87) | -0,001 (-0,01; 0,004) | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Wymioty                                                                              | Dowolny           | 59 (6,8)   | 871 | 70 (8,3)   | 844 | 0,80 (0,56; 1,15) | -0,02 (-0,04; 0,01)   | NIE |
|                                                          |                                                  | Ból brzucha                                                                          | Dowolny           | 46 (5,3)   | 871 | 33 (3,9)   | 844 | 1,37 (0,87; 2,17) | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |                                                  |                                                                                      |                   |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zaburzeniami wątroby i dróg żółciowych oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi | Dowolny           | 7 (0,8)    | 871 | 3 (0,4)    | 844 | 2,27 (0,59; 8,81) | 0,005 (-0,003; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                  |                                                                                      |                   |            |     |            |     |                   |                       |     |
| PREVAIL                                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4                              | Ogółem                                                                               | Dowolny           | 555 (63,7) | 871 | 518 (61,4) | 844 | 1,11 (0,91; 1,34) | 0,02 (-0,02; 0,07)    | NIE |



| Badanie (publikacja)                     | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy              | Stopień nasilenia | ENZ        |          | PLC               |                      | OR (95% CI)          | RD (95% CI)            | IS                   |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------|----------|-------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
|                                          |                                                  |                            |                   | n (%)      | N        | n (%)             | N                    |                      |                        |                      |
| (EMA 2014)                               | Data odcięcia: 16.09.2013                        |                            | ≥3. stopnia       | 68 (7,8)   | 871      | 78 (9,2)          | 844                  | 0,83 (0,59; 1,17)    | -0,01 (-0,04; 0,01)    | NIE                  |
| PREVAIL (Beer 2014)                      |                                                  | Ból pleców                 | Dowolny           | 235 (27,0) | 871      | 187 (22,2)        | 844                  | 1,30 (1,04; 1,62)    | 0,05 (0,01; 0,09)      | TAK                  |
|                                          |                                                  |                            | ≥3. stopnia       | 22 (2,5)   | 871      | 25 (3,0)          | 844                  | 0,85 (0,47; 1,52)    | -0,004 (-0,02; 0,01)   | NIE                  |
|                                          |                                                  | Ból stawów                 | Dowolny           | 177 (20,3) | 871      | 135 (16,0)        | 844                  | 1,34 (1,05; 1,72)    | 0,04 (0,01; 0,08)      | TAK                  |
|                                          |                                                  |                            | ≥3. stopnia       | 12 (1,4)   | 871      | 9 (1,1)           | 844                  | 1,30 (0,54; 3,09)    | 0,003 (-0,01; 0,01)    | NIE                  |
| PREVAIL (EMA 2014)                       |                                                  | Ból kończyn                | Dowolny           | 102 (11,7) | 871      | 97 (11,5)         | 844                  | 1,02 (0,76; 1,37)    | 0,002 (-0,03; 0,03)    | NIE                  |
|                                          |                                                  | Ból mięśniowo-szkieletowy  | Dowolny           | 87 (10,0)  | 871      | 73 (8,6)          | 844                  | 1,17 (0,85; 1,62)    | 0,01 (-0,01; 0,04)     | NIE                  |
|                                          |                                                  |                            | Ból kości         | Dowolny    | 80 (9,2) | 871               | 116 (13,7)           | 844                  | 0,63 (0,47; 0,86)      | -0,05 (-0,08; -0,02) |
|                                          | ≥3. stopnia                                      | 12 (1,4)                   |                   | 871        | 20 (2,4) | 844               | 0,58 (0,28; 1,18)    | -0,01 (-0,02; 0,003) | NIE                    |                      |
|                                          | Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej    | Dowolny                    | 59 (6,8)          | 871        | 43 (5,1) | 844               | 1,35 (0,90; 2,03)    | 0,02 (-0,01; 0,04)   | NIE                    |                      |
|                                          | Ból mięśni                                       | Dowolny                    | 52 (6,0)          | 871        | 49 (5,8) | 844               | 1,03 (0,69; 1,54)    | 0,002 (-0,02; 0,02)  | NIE                    |                      |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b> |                                                  |                            |                   |            |          |                   |                      |                      |                        |                      |
| PREVAIL (EMA 2014)                       | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                     | Dowolny           | 248 (28,5) | 871      | 228 (27,0)        | 844                  | 1,08 (0,87; 1,33)    | 0,01 (-0,03; 0,06)     | NIE                  |
|                                          |                                                  |                            | ≥3. stopnia       | 49 (5,6)   | 871      | 68 (8,1)          | 844                  | 0,68 (0,47; 0,99)    | -0,02 (-0,05; -0,0004) | TAK                  |
|                                          |                                                  | Krwimocz                   | Dowolny           | 73 (8,4)   | 871      | 49 (5,8)          | 844                  | 1,48 (1,02; 2,16)    | 0,03 (0,002; 0,05)     | TAK                  |
|                                          |                                                  |                            | ≥3. stopnia       | 9 (1,0)    | 871      | 11 (1,3)          | 844                  | 0,79 (0,33; 1,92)    | -0,003(-0,01; 0,01)    | NIE                  |
|                                          |                                                  | Częstomocz                 | Dowolny           | 50 (5,7)   | 871      | 37 (4,4)          | 844                  | 1,33 (0,86; 2,05)    | 0,01 (-0,01; 0,03)     | NIE                  |
|                                          |                                                  | Niedrożność dróg moczowych | ≥3. stopnia       | 9 (1,0)    | 871      | 9 (1,1)           | 844                  | 0,97 (0,38; 2,45)    | -0,0003(-0,01; 0,01)   | NIE                  |
| Zatrzymanie moczu                        | ≥3. stopnia                                      | 8 (0,9)                    | 871               | 14 (1,7)   | 844      | 0,55 (0,23; 1,32) | -0,01 (-0,02; 0,003) | NIE                  |                        |                      |

| Badanie (publikacja)                               | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy           | Stopień nasilenia                | ENZ         |            | PLC        |                   | OR (95% CI)           | RD (95% CI)           | IS                  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------|------------|------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|                                                    |                                                  |                         |                                  | n (%)       | N          | n (%)      | N                 |                       |                       |                     |
|                                                    |                                                  | Wodonercze              | ≥3. stopnia                      | 5 (0,6)     | 871        | 16 (1,9)   | 844               | 0,30 (0,11; 0,82)     | -0,01 (-0,02; -0,003) | TAK                 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                                  |                         |                                  |             |            |            |                   |                       |                       |                     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                  | Dowolny                          | 527 (60,5)  | 871        | 400 (47,4) | 844               | 1,70 (1,40; 2,06)     | 0,13 (0,08; 0,18)     | TAK                 |
|                                                    |                                                  |                         | ≥3. stopnia                      | 58 (6,7)    | 871        | 49 (5,8)   | 844               | 1,16 (0,78; 1,71)     | 0,01 (-0,01; 0,03)    | NIE                 |
| Zmęczenie                                          |                                                  | Dowolny***              | 310 (35,6)                       | 871         | 218 (25,8) | 844        | 1,59 (1,29; 1,95) | 0,10 (0,05; 0,14)     | TAK                   |                     |
|                                                    |                                                  | 1. stopnia              | 187 (21,5)                       | 871         | 118 (14,0) | 845        | 1,68 (1,31; 2,17) | 0,08 (0,04; 0,11)     | TAK                   |                     |
|                                                    |                                                  | 2. stopnia              | 107 (12,3)                       | 871         | 84 (9,9)   | 845        | 1,27 (0,94; 1,72) | 0,02 (-0,01; 0,05)    | NIE                   |                     |
|                                                    |                                                  | ≥3. stopnia             | 16 (1,8)                         | 871         | 16 (1,9)   | 845        | 0,97 (0,48; 1,95) | -0,001 (-0,01; 0,01)  | NIE                   |                     |
| Astenia                                            |                                                  | Dowolny                 | 113 (13,0)                       | 871         | 67 (7,9)   | 844        | 1,73 (1,26; 2,38) | 0,05 (0,02; 0,08)     | TAK                   |                     |
|                                                    |                                                  | ≥3. stopnia             | 11 (1,3)                         | 871         | 8 (0,9)    | 844        | 1,34 (0,53; 3,34) | 0,003 (-0,01; 0,01)   | NIE                   |                     |
| Obrzęk obwodowy                                    |                                                  | Dowolny                 | 92 (10,6)                        | 871         | 69 (8,2)   | 844        | 1,33 (0,96; 1,84) | 0,02 (-0,004; 0,05)   | NIE                   |                     |
|                                                    |                                                  | ≥3. stopnia             | 2 (0,2)                          | 871         | 3 (0,4)    | 844        | 0,65 (0,11; 3,87) | -0,001 (-0,01; 0,004) | NIE                   |                     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 |                                                  |                         | Ogólne pogorszenie stanu zdrowia | ≥3. stopnia | 18 (2,1)   | 871        | 10 (1,2)          | 844                   | 1,76 (0,81; 3,83)     | 0,01 (-0,003; 0,02) |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b> |                                                  |                         |                                  |             |            |            |                   |                       |                       |                     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                  | Dowolny                          | 202 (23,2)  | 871        | 162 (19,2) | 844               | 1,27 (1,01; 1,60)     | 0,04 (0,001; 0,08)    | TAK                 |
| PREVAIL (Beer 2014)                                |                                                  | Zmniejszenie masy ciała | Dowolny                          | 100 (11,5)  | 871        | 71 (8,4)   | 844               | 1,41 (1,03; 1,94)     | 0,03 (0,002; 0,06)    | TAK                 |
|                                                    |                                                  |                         | ≥3. stopnia                      | 5 (0,6)     | 871        | 2 (0,2)    | 844               | 2,43 (0,47; 12,56)    | 0,003 (-0,003; 0,01)  | NIE                 |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 |                                                  | Wzrost stężenia glukozy | ≥2. stopnia                      | 40 (4,6)    | 871        | 36 (4,3)   | 844               | 1,08 (0,68; 1,71)     | 0,003 (-0,02; 0,02)   | NIE                 |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>   |                                                  |                         |                                  |             |            |            |                   |                       |                       |                     |
| PREVAIL                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4                              | Ogółem                  | Dowolny                          | 191 (21,9)  | 871        | 117 (13,9) | 844               | 1,75 (1,36; 2,25)     | 0,08 (0,04; 0,12)     | TAK                 |

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*     | Punkt końcowy         | Stopień nasilenia | ENZ        |     | PLC      |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|------------|-----|----------|-----|-------------------|---------------------|-----|
|                                                                         |                           |                       |                   | n (%)      | N   | n (%)    | N   |                   |                     |     |
| (EMA 2014)                                                              | Data odcięcia: 16.09.2013 | Upadek                | ≥3. stopnia       | 29 (3,3)   | 871 | 19 (2,3) | 844 | 1,50 (0,83; 2,69) | 0,01 (-0,005; 0,03) | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                                     |                           |                       | Dowolny           | 101 (11,6) | 871 | 45 (5,3) | 844 | 2,33 (1,62; 3,35) | 0,06 (0,04; 0,09)   | TAK |
|                                                                         |                           |                       | ≥3. stopnia       | 12 (1,4)   | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 1,95 (0,73; 5,22) | 0,01 (-0,003; 0,02) | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                      |                           | Złamanie patologiczne | ≥3. stopnia       | 9 (1,0)    | 871 | 7 (0,8)  | 844 | 1,25 (0,46; 3,37) | 0,002 (-0,01; 0,01) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                           |                       |                   |            |     |          |     |                   |                     |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

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

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

**Tabela 57.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania PREVAIL – analiza w podgrupach**

| Badanie (publikacja)                                                                    | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy         | Podgrupa    | ENZ        |            | PLC        |            | OR (95% CI)       | RD (95% CI)        | IS                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------------|--------------------|--------------------|-----|
|                                                                                         |                                                  |                       |             | n (%)      | N          | n (%)      | N          |                   |                    |                    |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>                                                            |                                                  |                       |             |            |            |            |            |                   |                    |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                | Wiek [lata] | <75        | 530 (95,7) | 554        | 510 (92,4) | 552               | 1,82 (1,09; 3,05)  | 0,03 (0,005; 0,06) | TAK |
|                                                                                         |                                                  |                       |             | ≥75        | 314 (99,1) | 317        | 277 (94,9) | 292               | 5,67 (1,62; 19,78) | 0,04 (0,01; 0,07)  | TAK |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania |                                                  |                       | Tak         | 94 (95,9)  | 98         | 98 (92,5)  | 106        | 1,92 (0,56; 6,58) | 0,03 (-0,03; 0,10) | NIE                |     |
|                                                                                         |                                                  |                       | Nie         | 750 (97,0) | 773        | 689 (93,4) | 738        | 2,32 (1,40; 3,85) | 0,04 (0,02; 0,06)  | TAK                |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    |                                                  | ≥3. stopnia nasilenia | Wiek [lata] | <75        | 219 (39,5) | 554        | 191 (34,6) | 552               | 1,24 (0,97; 1,58)  | 0,05 (-0,01; 0,11) | NIE |
|                                                                                         |                                                  |                       |             | ≥75        | 155 (48,9) | 317        | 122 (41,8) | 292               | 1,33 (0,97; 1,84)  | 0,07 (-0,01; 0,15) | NIE |
| PREVAIL                                                                                 |                                                  | Przerzuty do narządów | Tak         | 47 (48,0)  | 98         | 38 (35,8)  | 106        | 1,65 (0,94; 2,89) | 0,12 (-0,01; 0,26) | NIE                |     |

| Badanie (publikacja)                                     | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy          | Podgrupa                                                                                |            | ENZ        |            | PLC        |                   | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------------|-------------------|---------------------|-----|
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         |            | n (%)      | N          | n (%)      | N                 |                   |                     |     |
| (Evans 2016)                                             |                                                  |                        | wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania**                     | Nie        | 325 (42,0) | 773        | 273 (37,0) | 738               | 1,24 (1,00; 1,52) | 0,05 (0,001; 0,10)  | TAK |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>               |                                                  |                        |                                                                                         |            |            |            |            |                   |                   |                     |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zmniejszenie łaknienia | Wiek [lata]                                                                             | <75        | 88 (15,9)  | 554        | 81 (14,7)  | 552               | 1,10 (0,79; 1,52) | 0,01 (-0,03; 0,05)  | NIE |
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         | ≥75        | 70 (22,1)  | 317        | 55 (18,8)  | 292               | 1,22 (0,82; 1,81) | 0,03 (-0,03; 0,10)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                       |                                                  |                        |                                                                                         |            |            |            |            |                   |                   |                     |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ból głowy              | Wiek [lata]                                                                             | <75        | 66 (11,9)  | 554        | 42 (7,6)   | 552               | 1,64 (1,09; 2,47) | 0,04 (0,01; 0,08)   | TAK |
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         | ≥75        | 25 (7,9)   | 317        | 17 (5,8)   | 292               | 1,38 (0,73; 2,62) | 0,02 (-0,02; 0,06)  | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             |                                                  |                        |                                                                                         |            |            |            |            |                   |                   |                     |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Uderzenia gorąca       | Wiek [lata]                                                                             | <75        | 108 (19,5) | 554        | 45 (8,2)   | 552               | 2,73 (1,88; 3,95) | 0,11 (0,07; 0,15)   | TAK |
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         | ≥75        | 49 (15,5)  | 317        | 20 (6,8)   | 292               | 2,49 (1,44; 4,30) | 0,09 (0,04; 0,14)   | TAK |
|                                                          |                                                  | Nadciśnienie           | Wiek [lata]                                                                             | <75        | 82 (14,8)  | 554        | 25 (4,5)   | 552               | 3,66 (2,30; 5,83) | 0,10 (0,07; 0,14)   | TAK |
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         | ≥75        | 35 (11,0)  | 317        | 10 (3,4)   | 292               | 3,50 (1,70; 7,20) | 0,08 (0,04; 0,12)   | TAK |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                                  |                        |                                                                                         |            |            |            |            |                   |                   |                     |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                     |                                                  |                        | Wiek [lata]                                                                             | <75        | 118 (21,3) | 554        | 94 (17,0)  | 552               | 1,32 (0,98; 1,78) | 0,04 (-0,004; 0,09) | NIE |
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         | ≥75        | 75 (23,7)  | 317        | 51 (17,5)  | 292               | 1,46 (0,98; 2,18) | 0,06 (-0,002; 0,13) | NIE |
| PREVAIL (Evans 2016)                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zaparcie               | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | Tak        | 26 (26,5)  | 98         | 20 (18,9)  | 106               | 1,55 (0,80; 3,01) | 0,08 (-0,04; 0,19)  | NIE |
| Nie                                                      |                                                  |                        |                                                                                         | 167 (21,6) | 773        | 125 (16,9) | 738        | 1,35 (1,04; 1,75) | 0,05 (0,01; 0,09) | TAK                 |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                     |                                                  | Biegunka               | Wiek [lata]                                                                             | <75        | 83 (15,0)  | 554        | 73 (13,2)  | 552               | 1,16 (0,82; 1,62) | 0,02 (-0,02; 0,06)  | NIE |
|                                                          |                                                  |                        |                                                                                         | ≥75        | 59 (18,6)  | 317        | 46 (15,8)  | 292               | 1,22 (0,80; 1,87) | 0,03 (-0,03; 0,09)  | NIE |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                  |                        |                                                                                         |            |            |            |            |                   |                   |                     |     |

| Badanie (publikacja)                                                                    | OBS, mediana [mies.]*                               | Punkt końcowy                                                                           | Podgrupa     |             | ENZ        |            | PLC        |                   | OR (95% CI)          | RD (95% CI)        | IS                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|------------|------------|------------|-------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-----|
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         |              |             | n (%)      | N          | n (%)      | N                 |                      |                    |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia:<br>16.09.2013 | Ból pleców                                                                              | Wiek [lata]  | <75         | 148 (26,7) | 554        | 131 (23,7) | 552               | 1,17 (0,89; 1,54)    | 0,03 (-0,02; 0,08) | NIE                |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         |              | ≥75         | 87 (27,4)  | 317        | 56 (19,2)  | 292               | 1,59 (1,09; 2,34)    | 0,08 (0,02; 0,15)  | TAK                |     |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania |                                                     |                                                                                         | Tak          | 25 (25,5)   | 98         | 24 (22,6)  | 106        | 1,17 (0,62; 2,23) | 0,03 (-0,09; 0,15)   | NIE                |                    |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         | Nie          | 210 (27,2)  | 773        | 163 (22,1) | 738        | 1,32 (1,04; 1,66) | 0,05 (0,01; 0,09)    | TAK                |                    |     |
| Ból stawów                                                                              |                                                     |                                                                                         | Wiek [lata]  | <75         | 115 (20,8) | 554        | 96 (17,4)  | 552               | 1,24 (0,92; 1,68)    | 0,03 (-0,01; 0,08) | NIE                |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         |              | ≥75         | 62 (19,6)  | 317        | 39 (13,4)  | 292               | 1,58 (1,02; 2,44)    | 0,06 (0,004; 0,12) | TAK                |     |
| PREVAIL (Evans 2016)                                                                    |                                                     | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | Tak          | 17 (17,3)   | 98         | 12 (11,3)  | 106        | 1,64 (0,74; 3,65) | 0,06 (-0,04; 0,16)   | NIE                |                    |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         | Nie          | 160 (20,7)  | 773        | 123 (16,7) | 738        | 1,31 (1,01; 1,69) | 0,04 (0,001; 0,08)   | TAK                |                    |     |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                                      |                                                     |                                                                                         |              |             |            |            |            |                   |                      |                    |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    |                                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia:<br>16.09.2013                                     | Zmęczenie    | Wiek [lata] | <75        | 191 (34,5) | 554        | 142 (25,7)        | 552                  | 1,52 (1,17; 1,97)  | 0,09 (0,03; 0,14)  | TAK |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         |              |             | ≥75        | 119 (37,5) | 317        | 76 (26,0)         | 292                  | 1,71 (1,21; 2,42)  | 0,12 (0,04; 0,19)  | TAK |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania |                                                     |                                                                                         |              | Tak         | 28 (28,6)  | 98         | 26 (24,5)  | 106               | 1,23 (0,66; 2,29)    | 0,04 (-0,08; 0,16) | NIE                |     |
|                                                                                         | Nie                                                 |                                                                                         |              | 282 (36,5)  | 773        | 192 (26,0) | 738        | 1,63 (1,31; 2,04) | 0,10 (0,06; 0,15)    | TAK                |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    | Astenia                                             |                                                                                         |              | Wiek [lata] | <75        | 59 (10,6)  | 554        | 38 (6,9)          | 552                  | 1,61 (1,05; 2,47)  | 0,04 (0,004; 0,07) | TAK |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         |              |             | ≥75        | 54 (17,0)  | 317        | 29 (9,9)          | 292                  | 1,86 (1,15; 3,02)  | 0,07 (0,02; 0,12)  | TAK |
|                                                                                         | Obrzęk obwodowy                                     |                                                                                         | <75          | 56 (10,1)   | 554        | 36 (6,5)   | 552        | 1,61 (1,04; 2,49) | 0,04 (0,003; 0,07)   | TAK                |                    |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                                                         | ≥75          | 36 (11,4)   | 317        | 33 (11,3)  | 292        | 1,01 (0,61; 1,66) | 0,0006 (-0,05; 0,05) | NIE                |                    |     |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>                                      |                                                     |                                                                                         |              |             |            |            |            |                   |                      |                    |                    |     |
| PREVAIL                                                                                 | ENZ: 17,1; PLC: 5,4                                 |                                                                                         | Zmniejszenie | Wiek [lata] | <75        | 57 (10,3)  | 554        | 42 (7,6)          | 552                  | 1,39 (0,92; 2,11)  | 0,03 (-0,01; 0,06) | NIE |

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                       | Podgrupa    |     | ENZ       |     | PLC      |     | OR (95% CI)       | RD (95% CI)         | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|-----|-----------|-----|----------|-----|-------------------|---------------------|-----|
|                                                                         |                                                  |                                     |             |     | n (%)     | N   | n (%)    | N   |                   |                     |     |
| (Graff 2015)                                                            | Data odcięcia: 16.09.2013                        | masy ciała                          |             | ≥75 | 43 (13,6) | 317 | 29 (9,9) | 292 | 1,42 (0,86; 2,35) | 0,04 (-0,01; 0,09)  | NIE |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>                        |                                                  |                                     |             |     |           |     |          |     |                   |                     |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Upadek o dowolnym stopniu nasilenia | Wiek [lata] | <75 | 40 (7,2)  | 554 | 22 (4,0) | 552 | 1,87 (1,10; 3,20) | 0,03 (0,01; 0,06)   | TAK |
|                                                                         |                                                  |                                     |             | ≥75 | 61 (19,2) | 317 | 23 (7,9) | 292 | 2,79 (1,67; 4,64) | 0,11 (0,06; 0,17)   | TAK |
|                                                                         |                                                  | Upadek ≥3. stopnia nasilenia        |             | <75 | 5 (0,9)   | 554 | 3 (0,5)  | 552 | 1,67 (0,40; 7,01) | 0,004 (-0,01; 0,01) | NIE |
|                                                                         |                                                  |                                     |             | ≥75 | 7 (2,2)   | 317 | 3 (1,0)  | 292 | 2,18 (0,56; 8,49) | 0,01 (-0,01; 0,03)  | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                  |                                     |             |     |           |     |          |     |                   |                     |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

\*\*wyniki w grupie ENZ i PLC nie sumują się do wartości 374 i 313, czyli do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej; nieznaną jest rozbieżność

### 3.14.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W obrębie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania wyróżniono tzw. poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *major adverse events*). Odnotowano je u podobnej liczby chorych w obu grupach, pomimo dłuższego czasu obserwacji w grupie badanej.

W przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, w tym napadów padaczkowych, czyli głównie wymienianego zagrożenia związanego ze stosowaniem ENZ, nie odnotowano w badaniu znamienych różnic między grupami. Wyjątek stanowiły wtórne nowotwory skóry, zaburzenia umysłowe, ból głowy, zespół niespokojnych nóg, uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy, nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, nadciśnienie ogółem, w tym  $\geq 3$ . stopnia nasilenia, ginekomastia, zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, upadek, złamania ogółem, patologiczne i niepatologiczne, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ (Tabela 58).

W podgrupie chorych w wieku  $<75$  lat jedynymi zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania, które odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie kontrolnej były złamanie ogółem, patologiczne oraz niepatologiczne lub nieokreślone. Z kolei, u chorych w wieku  $\geq 75$  lat były to zaburzenia serca oraz złamania patologiczne oraz niepatologiczne lub nieokreślone. Z kolei, u chorych bez lub z przerzutami do narządów wewnętrznych nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do większości z ocenianych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, poza nadciśnieniem, które znamienne statystycznie częściej obserwowano w grupie badanej niż w grupie PLC (

**Tabela 59).**

Poniższe tabele zawierają szczegółowe dane.

**Tabela 58.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania *PREVAIL***

| Badanie (publikacja)                                                                                     | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                             | Stopień nasilenia | ENZ       |     | PLC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)              | IS  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----|----------|-----|--------------------|--------------------------|-----|
|                                                                                                          |                                                  |                                                           |                   | n (%)     | N   | n (%)    | N   |                    |                          |     |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) szczególnego zainteresowania</b> |                                                  |                                                           |                   |           |     |          |     |                    |                          |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                                                                | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Wtórny nowotwór (w tym nieczerniakowy nowotwór skóry)◇    | Dowolny           | 34 (3,9)  | 871 | 9 (1,1)  | 844 | 3,77 (1,80; 7,91)  | 0,03 (0,01; 0,04)        | TAK |
|                                                                                                          |                                                  | Wtórny nowotwór (bez nieczerniakowych nowotworów skóry)   | Dowolny           | 27 (3,1)  | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 4,47 (1,84; 10,88) | 0,02 (0,01; 0,04)        | TAK |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego szczególnego zainteresowania</b>                                   |                                                  |                                                           |                   |           |     |          |     |                    |                          |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                                                                | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Neutropenia oraz zdarzenia określone terminami pokrewnymi | Dowolny           | 13 (1,5)  | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 2,54 (0,90; 7,16)  | 0,01 (-0,0006; 0,02)     | NIE |
|                                                                                                          |                                                  |                                                           | ≥3. stopnia       | 8 (0,9)   | 871 | 6 (0,7)  | 844 | 1,29 (0,45; 3,75)  | 0,0020 (-0,01; 0,01)     | NIE |
| <b>Zaburzenia psychiczne szczególnego zainteresowania</b>                                                |                                                  |                                                           |                   |           |     |          |     |                    |                          |     |
| <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                                                                | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zaburzenia umysłowe                                       | Dowolny           | 50 (5,7)  | 871 | 13 (1,5) | 844 | 3,89 (2,10; 7,22)  | 0,04 (0,02; 0,06)        | TAK |
|                                                                                                          |                                                  | Ciężkie zaburzenia umysłowe                               | Dowolny           | 0 (0,0)   | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)  | -0,002 (-0,01; 0,002)    | NIE |
|                                                                                                          |                                                  | Niepokój                                                  | Dowolny           | 33 (3,8)  | 871 | 22 (2,6) | 844 | 1,47 (0,85; 2,55)  | 0,01 (-0,005; 0,03)      | NIE |
|                                                                                                          |                                                  | Halucynacje                                               | Dowolny           | 1 (0,1)   | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,97 (0,06; 15,52) | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego szczególnego zainteresowania</b>                                          |                                                  |                                                           |                   |           |     |          |     |                    |                          |     |
| <i>PREVAIL</i>                                                                                           | ENZ: 17,1; PLC: 5,4                              | Ból głowy                                                 | Dowolny           | 91 (10,4) | 871 | 59 (7,0) | 844 | 1,55 (1,10; 2,19)  | 0,03(0,01; 0,06)         | TAK |



| Badanie (publikacja) | OBS, mediana [mies.]*     | Punkt końcowy                                               | Stopień nasilenia | ENZ       |     | PLC     |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)              | IS  |
|----------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----|---------|-----|---------------------|--------------------------|-----|
|                      |                           |                                                             |                   | n (%)     | N   | n (%)   | N   |                     |                          |     |
| (EMA 2014)           | Data odcięcia: 16.09.2013 | Poważne*** zaburzenia układu nerwowego                      | Dowolny           | 12 (1,4)  | 871 | 9 (1,1) | 844 | 1,30 (0,54; 3,09)   | 0,003 (-0,01; 0,01)      | NIE |
|                      |                           | Zespół niespokojnych nóg                                    | Dowolny           | 18 (2,1)  | 871 | 3 (0,4) | 871 | 5,92(1,74; 20,16)   | 0,02 (0,01; 0,03)        | TAK |
| PREVAIL (Beer 2014)  |                           | Niedokrwienne lub krwotoczne zdarzenie naczyniowo-mózgowe   | Dowolny           | 12 (1,4)  | 871 | 9 (1,1) | 844 | 1,30 (0,54; 3,09)   | 0,003 (-0,01; 0,01)      | NIE |
|                      |                           |                                                             | ≥3. stopnia       | 6 (0,7)   | 871 | 3 (0,4) | 844 | 1,94 (0,48; 7,80)   | 0,003 (-0,004; 0,01)     | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)   |                           | Poważne*** zdarzenie naczyniowo-mózgowe                     | Dowolny           | 4 (0,5)   | 871 | 1 (0,1) | 844 | 3,89 (0,43; 34,87)  | 0,003 (-0,002; 0,01)     | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)  |                           | Napady padaczkowe                                           | Dowolny           | 1 (0,1)** | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
|                      |                           |                                                             | ≥3. stopnia       | 1 (0,1)** | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)   |                           | Poważny*** przemijający napad niedokrwienności              | Dowolny           | 4 (0,5)   | 871 | 4 (0,5) | 844 | 0,97 (0,24; 3,89)   | -0,0001 (-0,01; 0,01)    | NIE |
|                      |                           | Poważny*** udar niedokrwienności mózgu                      | Dowolny           | 1 (0,1)   | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
|                      |                           | Poważne*** zwężenie tętnic szyjnych                         | Dowolny           | 1 (0,1)   | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)  | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
|                      |                           | Poważna*** choroba niedokrwienności małych naczyń mózgowych | Dowolny           | 1 (0,1)   | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |

| Badanie (publikacja)                               | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                  | Stopień nasilenia | ENZ     |     | PLC     |     | OR (95% CI)               | RD (95% CI)              | IS  |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|---------|-----|---------|-----|---------------------------|--------------------------|-----|
|                                                    |                                                  |                                                |                   | n (%)   | N   | n (%)   | N   |                           |                          |     |
|                                                    |                                                  | Poważny*** krwotok podpajeczynówkowy           | Dowolny           | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19)       | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** krwotok oponowy                     | Dowolny           | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19)       | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** odwracalny niedokrwienny udar mózgu | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)        | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** wylew krwi do mózgu                 | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,13 (0,003; 6,61)        | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** krwotok śródczaszkowy               | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 0 (0,0) | 844 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)     | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** krwotok w obrębie wzgórza           | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 0 (0,0) | 844 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)     | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** udar krwotoczny                     | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 0 (0,0) | 844 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)     | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** udar lakunarny                      | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 0 (0,0) | 844 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)     | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** udar niedokrwienny                  | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 0 (0,0) | 844 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)     | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważny*** udar zatorowy                       | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 0 (0,0) | 844 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,002; 0,002)     | NIE |
| <b>Zaburzenia oka szczególnego zainteresowania</b> |                                                  |                                                |                   |         |     |         |     |                           |                          |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                 | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Poważne*** zaburzenia oka                      | Dowolny           | 1 (0,1) | 871 | 1 (0,1) | 844 | 0,97 (0,06; 15,52)        | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
|                                                    |                                                  | Poważne*** zamknięcie tętnicy siatkówki        | Dowolny           | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19)       | 0,001 (-0,002; 0,004)    | NIE |

| Badanie (publikacja)                                 | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                       | Stopień nasilenia | ENZ       |     | PLC      |     | OR (95% CI)        | RD (95% CI)              | IS  |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------|-----|----------|-----|--------------------|--------------------------|-----|
|                                                      |                                                  |                                                     |                   | n (%)     | N   | n (%)    | N   |                    |                          |     |
|                                                      |                                                  | Poważna*** przejściowa utrata widzenia w jednym oku | Dowolny           | 0 (0,0)   | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,13 (0,003; 6,61) | -0,001 (-0,004; 0,002)   | NIE |
| <b>Zaburzenia serca szczególnego zainteresowania</b> |                                                  |                                                     |                   |           |     |          |     |                    |                          |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                                  | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ogółem                                              | Dowolny           | 88 (10,1) | 871 | 66 (7,8) | 844 | 1,32 (0,95; 1,85)  | 0,02 (-0,004; 0,05)      | NIE |
|                                                      |                                                  |                                                     | ≥3. stopnia       | 24 (2,8)  | 871 | 18 (2,1) | 844 | 1,30 (0,70; 2,41)  | 0,01 (-0,01; 0,02)       | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                   |                                                  | Poważne*** zaburzenia serca                         | Dowolny           | 7 (0,8)   | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 1,70 (0,50; 5,83)  | 0,003 (-0,004; 0,01)     | NIE |
|                                                      |                                                  | Poważne*** zaburzenia sercowo-naczyniowe            | Dowolny           | 23 (2,6)  | 871 | 16 (1,9) | 844 | 1,40 (0,74; 2,68)  | 0,01 (-0,01; 0,02)       | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                  |                                                  | Migotanie przedsionków                              | Dowolny           | 16 (1,8)  | 871 | 12 (1,4) | 844 | 1,30 (0,61; 2,76)  | 0,004 (-0,01; 0,02)      | NIE |
|                                                      |                                                  |                                                     | ≥3. stopnia       | 3 (0,3)   | 871 | 5 (0,6)  | 844 | 0,58 (0,14; 2,43)  | -0,003 (-0,01; 0,004)    | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                  |                                                  | Ostry zespół wieńcowy                               | Dowolny           | 7 (0,8)   | 871 | 4 (0,5)  | 844 | 1,70 (0,50; 5,83)  | 0,003 (-0,004; 0,01)     | NIE |
|                                                      |                                                  |                                                     | ≥3. stopnia       | 7 (0,8)   | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 3,41 (0,71; 16,47) | 0,01 (-0,001; 0,01)      | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                   |                                                  | Poważny*** ostry zespół wieńcowy                    | Dowolny           | 1 (0,1)   | 871 | 1 (0,1)  | 844 | 0,97 (0,06; 15,52) | -0,00004 (-0,003; 0,003) | NIE |
|                                                      |                                                  | Poważny*** ostry zawał mięśnia sercowego            | Dowolny           | 3 (0,3)   | 871 | 0 (0,0)  | 844 | 7,18 (0,75; 69,14) | 0,003 (-0,001; 0,01)     | NIE |
|                                                      |                                                  | Poważny*** zawał mięśnia sercowego                  | Dowolny           | 3 (0,3)   | 871 | 2 (0,2)  | 844 | 1,46 (0,24; 8,73)  | 0,001 (-0,004; 0,01)     | NIE |

| Badanie (publikacja)                                                            | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                              | Stopień nasilenia | ENZ        |     | PLC               |                   | OR (95% CI)        | RD (95% CI)            | IS  |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------|------------|-----|-------------------|-------------------|--------------------|------------------------|-----|
|                                                                                 |                                                  |                                                            |                   | n (%)      | N   | n (%)             | N                 |                    |                        |     |
|                                                                                 |                                                  | Poważna*** niestabilna dusznica bolesna                    | Dowolny           | 0 (0,0)    | 871 | 1 (0,1)           | 844               | 0,13 (0,003; 6,61) | -0,001 (-0,004; 0,002) | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe szczególnego zainteresowania</b>                       |                                                  |                                                            |                   |            |     |                   |                   |                    |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                              | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy            | Dowolny           | 174 (20,0) | 871 | 67 (7,9)          | 844               | 2,90 (2,15; 3,91)  | 0,12 (0,09; 0,15)      | TAK |
|                                                                                 |                                                  | Nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi | Dowolny           | 121 (13,9) | 871 | 40 (4,7)          | 844               | 3,24 (2,24; 4,70)  | 0,09 (0,06; 0,12)      | TAK |
|                                                                                 |                                                  | Nadciśnienie                                               | Dowolny           | 117 (13,4) | 871 | 35 (4,1)          | 844               | 3,59 (2,43; 5,30)  | 0,09 (0,07; 0,12)      | TAK |
| ≥3. stopnia                                                                     | 59 (6,8)                                         |                                                            | 871               | 19 (2,3)   | 844 | 3,15 (1,86; 5,34) | 0,05 (0,03; 0,06) | TAK                |                        |     |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych szczególnego zainteresowania</b>           |                                                  |                                                            |                   |            |     |                   |                   |                    |                        |     |
| PREVAIL (Beer 2014)                                                             | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ostra niewydolność nerek                                   | Dowolny           | 32 (3,7)   | 871 | 38 (4,5)          | 844               | 0,81 (0,50; 1,31)  | -0,01 (-0,03; 0,01)    | NIE |
|                                                                                 |                                                  |                                                            | ≥3. stopnia       | 12 (1,4)   | 871 | 12 (1,4)          | 844               | 0,97 (0,43; 2,17)  | -0,0004 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi szczególnego zainteresowania</b>      |                                                  |                                                            |                   |            |     |                   |                   |                    |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                              | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Ginekomastia                                               | Dowolny           | 29 (3,3)   | 871 | 11 (1,3)          | 844               | 2,61 (1,29; 5,26)  | 0,02 (0,01; 0,03)      | TAK |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania szczególnego zainteresowania</b> |                                                  |                                                            |                   |            |     |                   |                   |                    |                        |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                              | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi    | Dowolny           | 421 (48,3) | 871 | 295 (35,0)        | 844               | 1,74 (1,43; 2,11)  | 0,13 (0,09; 0,18)      | TAK |
|                                                                                 |                                                  |                                                            | ≥3. stopnia       | 26 (3,0)   | 871 | 25 (3,0)          | 844               | 1,01 (0,58; 1,76)  | 0,0002 (-0,02; 0,02)   | NIE |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania</b> |                                                  |                                                            |                   |            |     |                   |                   |                    |                        |     |

| Badanie (publikacja)                                                          | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                                          | Stopień nasilenia | ENZ        |         | PLC      |                     | OR (95% CI)           | RD (95% CI)             | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|------------|---------|----------|---------------------|-----------------------|-------------------------|-----|
|                                                                               |                                                  |                                                        |                   | n (%)      | N       | n (%)    | N                   |                       |                         |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Poważne*** zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | Dowolny           | 1 (0,1)    | 871     | 0 (0,0)  | 844                 | 7,16 (0,14; 361,19)   | 0,00 (-0,002; 0,004)    | NIE |
| PREVAIL (Beer 2014)                                                           |                                                  | Podwyższona aktywność AIAT <sup>55</sup>               | Dowolny           | 8 (0,9)    | 871     | 5 (0,6)  | 844                 | 1,56 (0,51; 4,77)     | 0,003 (-0,005; 0,01)    | NIE |
|                                                                               |                                                  |                                                        | ≥3. stopnia       | 2 (0,2)    | 871     | 1 (0,1)  | 844                 | 1,94 (0,18; 21,44)    | 0,001 (-0,003; 0,01)    | NIE |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            |                                                  | Podwyższone stężenie kreatyniny                        | 2. stopnia        | 6 (0,7)    | 871     | 8 (0,9)  | 844                 | 0,72(0,25; 2,10)      | -0,003(-0,01; 0,01)     | NIE |
|                                                                               |                                                  |                                                        | ≥3. stopnia       | 2 (0,2)    | 871     | 3 (0,4)  | 844                 | 0,65(0,11; 3,87)      | -0,001(-0,01; 0,004)    | NIE |
|                                                                               | Poważne*** zwiększenie stężenia troponiny        | Dowolny                                                | 1 (0,1)           | 871        | 0 (0,0) | 844      | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004) | NIE                     |     |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach szczególnego zainteresowania</b> |                                                  |                                                        |                   |            |         |          |                     |                       |                         |     |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Upadek                                                 | Dowolny           | 101 (11,6) | 871     | 45 (5,3) | 844                 | 2,33 (1,62; 3,35)     | 0,06 (0,04; 0,09)       | TAK |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                          |                                                  | Złamanie ogółem <sup>^</sup>                           | Dowolny           | 105 (12,1) | 871     | 43 (5,1) | 844                 | 2,55 (1,77; 3,69)     | 0,07 (0,04; 0,10)       | TAK |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            |                                                  | Złamania niepatologiczne                               | Dowolny           | 68 (7,8)   | 871     | 25 (3,0) | 844                 | 2,77 (1,74; 4,43)     | 0,05 (0,03; 0,07)       | TAK |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                          |                                                  | Złamanie patologiczne <sup>^</sup>                     | Dowolny           | 39 (4,5)   | 871     | 19 (2,3) | 844                 | 2,04 (1,17; 3,55)     | 0,02 (0,01; 0,04)       | TAK |
| PREVAIL (EMA 2014)                                                            |                                                  | Poważne*** urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach   | Dowolny           | 2 (0,2)    | 871     | 2 (0,2)  | 844                 | 0,97 (0,14; 6,89)     | -0,0001 (-0,005; 0,005) | NIE |

<sup>55</sup> aminotransferaza alaninowa

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]* | Punkt końcowy                     | Stopień nasilenia | ENZ     |     | PLC     |     | OR (95% CI)         | RD (95% CI)           | IS  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------|---------|-----|---------|-----|---------------------|-----------------------|-----|
|                                                                         |                       |                                   |                   | n (%)   | N   | n (%)   | N   |                     |                       |     |
|                                                                         |                       | Poważny*** krwiał nadtwardówkowy  | Dowolny           | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004) | NIE |
|                                                                         |                       | Poważny*** krwotok podtwardówkowy | Dowolny           | 1 (0,1) | 871 | 0 (0,0) | 844 | 7,16 (0,14; 361,19) | 0,001 (-0,002; 0,004) | NIE |
|                                                                         |                       | Poważny*** krwiał podtwardówkowy  | Dowolny           | 0 (0,0) | 871 | 2 (0,2) | 844 | 0,13 (0,01; 2,10)   | -0,002 (-0,01; 0,002) | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                       |                                   |                   |         |     |         |     |                     |                       |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji *EMA 2014*

\*\*zdarzenie wystąpiło po dacie wyznaczającej zakończenie zbierania danych

\*\*\*zdarzenia określone jako poważne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *major adverse events*)

^wyniki obliczono na podstawie zsumowanych wartości uzyskanych dla podgrup w zależności od wieku w badaniu *Graff 2015*

#### Tabela 59.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania *PREVAIL* – analiza w podgrupach**

| Badanie (publikacja)                                            | OBS, mediana [mies.]*                               | Punkt końcowy     | Podgrupa                                                                                | ENZ   |           | PLC   |         | OR (95% CI) | RD (95% CI)               | IS                    |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|-------|---------|-------------|---------------------------|-----------------------|-----|
|                                                                 |                                                     |                   |                                                                                         | n (%) | N         | n (%) | N       |             |                           |                       |     |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego szczególnego zainteresowania</b> |                                                     |                   |                                                                                         |       |           |       |         |             |                           |                       |     |
| <i>PREVAIL</i> (Graff 2015)                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia:<br>16.09.2013 | Napady padaczkowe | Wiek [lata]                                                                             | <75   | 1 (0,2)** | 554   | 1 (0,2) | 552         | 1,00 (0,06; 15,97)        | -0,00 (-0,01; 0,01)   | NIE |
|                                                                 |                                                     |                   |                                                                                         | ≥75   | 0 (0,0)   | 317   | 0 (0,0) | 292         | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01)    | NIE |
| <i>PREVAIL</i> (Evans 2016)                                     |                                                     |                   | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | Tak   | 0 (0,0)   | 98    | 1 (0,9) | 106         | 0,15 (0,003; 7,38)        | -0,01 (-0,04; 0,02)   | NIE |
|                                                                 |                                                     |                   |                                                                                         | Nie   | 1 (0,1)** | 773   | 0 (0,0) | 738         | 7,06 (0,14; 356,27)       | 0,001 (-0,002; 0,005) | NIE |
| <b>Zaburzenia serca szczególnego zainteresowania</b>            |                                                     |                   |                                                                                         |       |           |       |         |             |                           |                       |     |

| Badanie (publikacja)                                                                    | OBS, mediana [mies.]*                               | Punkt końcowy                                       | Podgrupa     | ENZ                                                                                     |            | PLC       |           | OR (95% CI)       | RD (95% CI)          | IS                    |                    |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|-------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|-----|
|                                                                                         |                                                     |                                                     |              | n (%)                                                                                   | N          | n (%)     | N         |                   |                      |                       |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia:<br>16.09.2013 | Ogółem                                              | Wiek [lata]  | <75                                                                                     | 46 (8,3)   | 554       | 33 (6,0)  | 552               | 1,42 (0,90; 2,26)    | 0,02 (-0,01; 0,05)    | NIE                |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                     |              | ≥75                                                                                     | 42 (13,2)  | 317       | 33 (11,3) | 292               | 1,20 (0,74; 1,95)    | 0,02 (-0,03; 0,07)    | TAK                |     |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania |                                                     |                                                     | Tak          | 12 (12,2)                                                                               | 98         | 7 (6,6)   | 106       | 1,97 (0,74; 5,24) | 0,06 (-0,02; 0,14)   | NIE                   |                    |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                     | Nie          | 76 (9,8)                                                                                | 773        | 59 (8,0)  | 738       | 1,25 (0,88; 1,79) | 0,02 (-0,01; 0,05)   | NIE                   |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    |                                                     | Migotanie przedsionków                              | Wiek [lata]  | <75                                                                                     | 7 (1,3)    | 554       | 8 (1,4)   | 552               | 0,87 (0,31; 2,42)    | -0,002 (-0,02; 0,01)  | NIE                |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                     |              | ≥75                                                                                     | 9 (2,8)    | 317       | 4 (1,4)   | 292               | 2,10 (0,64; 6,91)    | 0,01 (-0,01; 0,04)    | NIE                |     |
| <b>Zaburzenia naczyniowe szczególnego zainteresowania</b>                               |                                                     |                                                     |              |                                                                                         |            |           |           |                   |                      |                       |                    |     |
| PREVAIL (Evans 2016)                                                                    |                                                     | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia:<br>16.09.2013 | Nadciśnienie | Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania | Tak        | 11 (11,2) | 98        | 4 (3,8)           | 106                  | 3,22 (0,99; 10,49)    | 0,07 (0,002; 0,15) | TAK |
|                                                                                         | Nie                                                 |                                                     |              |                                                                                         | 106 (13,7) | 773       | 31 (4,2)  | 738               | 3,62 (2,40; 5,48)    | 0,10 (0,07; 0,12)     | TAK                |     |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania</b>         |                                                     |                                                     |              |                                                                                         |            |           |           |                   |                      |                       |                    |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia:<br>16.09.2013 | Podwyższona aktywność AIAT                          | Wiek [lata]  | <75                                                                                     | 5 (0,9)    | 554       | 2 (0,4)   | 552               | 2,50 (0,48; 12,96)   | 0,01 (-0,004; 0,01)   | NIE                |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                     |              | ≥75                                                                                     | 3 (0,9)    | 317       | 3 (1,0)   | 292               | 0,92 (0,18; 4,60)    | -0,0008 (-0,02; 0,01) | NIE                |     |
| Przerzuty do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) podczas kwalifikacji do badania |                                                     |                                                     | Tak          | 2 (2,0)                                                                                 | 98         | 2 (1,9)   | 106       | 1,08 (0,15; 7,84) | 0,002 (-0,04; 0,04)  | NIE                   |                    |     |
|                                                                                         |                                                     |                                                     | Nie          | 6 (0,8)                                                                                 | 773        | 3 (0,4)   | 738       | 1,92 (0,48; 7,69) | 0,004 (-0,004; 0,01) | NIE                   |                    |     |
| <b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach szczególnego zainteresowania</b>           |                                                     |                                                     |              |                                                                                         |            |           |           |                   |                      |                       |                    |     |

| Badanie (publikacja)                                                    | OBS, mediana [mies.]*                            | Punkt końcowy                           | Podgrupa    | ENZ   |           | PLC   |          | OR (95% CI) | RD (95% CI)       | IS                  |     |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|-------|-----------|-------|----------|-------------|-------------------|---------------------|-----|
|                                                                         |                                                  |                                         |             | n (%) | N         | n (%) | N        |             |                   |                     |     |
| PREVAIL (Graff 2015)                                                    | ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 | Złamanie ogółem                         | Wiek [lata] | <75   | 55 (9,9)  | 554   | 20 (3,6) | 552         | 2,93 (1,73; 4,96) | 0,06 (0,03; 0,09)   | TAK |
|                                                                         |                                                  |                                         |             | ≥75   | 50 (15,8) | 317   | 23 (7,9) | 292         | 2,19 (1,30; 3,69) | 0,08 (0,03; 0,13)   | TAK |
|                                                                         |                                                  | Złamanie patologiczne                   |             | <75   | 21 (3,8)  | 554   | 10 (1,8) | 552         | 2,14 (1,00; 4,58) | 0,02 (0,0004; 0,04) | TAK |
|                                                                         |                                                  |                                         |             | ≥75   | 18 (5,7)  | 317   | 9 (3,1)  | 292         | 1,89 (0,84; 4,28) | 0,03 (-0,01; 0,06)  | NIE |
|                                                                         |                                                  | Złamanie niepatologiczne / nieokreślone |             | <75   | 36 (6,5)  | 554   | 10 (1,8) | 552         | 3,77 (1,85; 7,67) | 0,05 (0,02; 0,07)   | TAK |
|                                                                         |                                                  |                                         |             | ≥75   | 32 (10,1) | 317   | 15 (5,1) | 292         | 2,07 (1,10; 3,91) | 0,05 (0,01; 0,09)   | TAK |
| <b>GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                  |                                         |             |       |           |       |          |             |                   |                     |     |

\*mediany OBS uzupełniono na podstawie publikacji EMA 2014

\*\*zdarzenie wystąpiło po dacie wyznaczającej zakończenie zbierania danych



### 3.15. Ocena bezpieczeństwa ENZ vs AA – porównanie pośrednie

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu względem octanu abirateronu został oceniony w ramach porównania pośredniego badań *PREVAIL* i *COU-AA-302* względem następujących punktów końcowych (wspólnych dla analizowanych badań):

- ⊗ zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

W badaniu *PREVAIL*, w grupie ENZ mediana okresu obserwacji wyniosła 17,1 miesiąca, a w grupie PLC – 5,4 miesiąca, natomiast mediana czasu leczenia wynosiła odpowiednio 16,6 mies. oraz 4,6 mies. Z kolei, w badaniu *COU-AA-302* czas trwania terapii wynosił (mediana) 13,80 (zakres: 0,3; 29,9) mies. i 8,28 (0,1; 28,1) mies., odpowiednio w grupie AA i PLC. Okres obserwacji wynosił 22,2 mies.

**Ze względu na znaczne różnice w okresach leczenia oraz raportowania zdarzeń w grupie badanej i kontrolnej oraz między grupami ENZ i AA odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH. W opinii analityków różnice między tymi okresami raportowania można uznać za znaczące.**

Poniższa podrozdziały zawierają szczegółowe wyniki.

#### 3.15.1. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między ENZ i AA w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem, jak również w odniesieniu do tych spowodowanych progresją choroby.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 60.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302**

| Punkt końcowy                                    | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)                                   |     |           |     |                                                  | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013)                           |     |            |     |                                                   | Wynik porównania pośredniego                    |     |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----|------------|-----|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|
|                                                  | ENZ                                                                     |     | PLC       |     | OR/RD (95% CI)                                   | AA                                                       |     | PLC        |     | OR/RD (95% CI)                                    | OR/RD (95% CI)                                  | IS  |
|                                                  | n (%)                                                                   | N   | n (%)     | N   |                                                  | n (%)                                                    | N   | n (%)      | N   |                                                   |                                                 |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b> |                                                                         |     |           |     |                                                  |                                                          |     |            |     |                                                   |                                                 |     |
| Ogółem                                           | OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 |     |           |     |                                                  | OBS (mediana) [mies.]: 22,2<br>Data odcięcia: 20.12.2011 |     |            |     |                                                   | OR=0,67 (0,28; 1,60)                            | NIE |
|                                                  | 37 (4,2)*                                                               | 871 | 32 (3,8)* | 844 | OR=1,13 (0,69; 1,82)<br>RD=0,005 (-0,01; 0,02)   | 20 (3,7)**                                               | 542 | 12 (2,2)** | 540 | OR=1,69 (0,82; 3,48)<br>RD=0,01 (-0,01; 0,03)     |                                                 |     |
| Progresja choroby                                | 3 (0,3)                                                                 | 871 | 6 (0,7)   | 844 | OR=0,48 (0,12; 1,94)<br>RD=-0,004 (-0,01; 0,003) | 3 (0,6)                                                  | 542 | 3 (0,6)    | 540 | OR=1,00 (0,20; 4,96)<br>RD=-0,00002 (-0,01; 0,01) | OR=0,48 (0,06; 4,02)<br>RD=-0,004 (-0,02; 0,01) | NIE |
|                                                  | <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>  |     |           |     |                                                  |                                                          |     |            |     |                                                   |                                                 |     |

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

\*\*według autorów badania, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były zaburzenia ogólne, w tym: progresja choroby, ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, a także zakażenia, w tym: zapalenie płuc oraz zakażenie dróg oddechowych

---

### **3.15.2. Ciężkie działania niepożądane**

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela 61.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badań *PREVAIL* i *COU-AA-302***

| Punkt końcowy                        | Badanie <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                       |     |             |     |                                                | Badanie <i>COU-AA-302</i> (EMA 2012)                     |     |              |     |                                               | Wynik porównania pośredniego |    |     |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-----|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----|--------------|-----|-----------------------------------------------|------------------------------|----|-----|
|                                      | ENZ                                                                     |     | PLC         |     | OR/RD (95% CI)                                 | AA                                                       |     | PLC          |     | OR/RD (95% CI)                                | OR/RD (95% CI)               | IS |     |
|                                      | n (%)                                                                   | N   | n (%)       | N   |                                                | n (%)                                                    | N   | n (%)        | N   |                                               |                              |    |     |
| <b>Ciężkie działania niepożądane</b> |                                                                         |     |             |     |                                                |                                                          |     |              |     |                                               |                              |    |     |
| Ogółem                               | OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 |     |             |     |                                                | OBS (mediana) [mies.]: 22,2<br>Data odcięcia: 20.12.2011 |     |              |     |                                               | OR=1,00 (0,50; 2,01)         |    | NIE |
|                                      | 25<br>(2,9)                                                             | 871 | 22<br>(2,6) | 844 | OR=1,10 (0,62; 1,97)<br>RD=0,003 (-0,01; 0,02) | 59<br>(10,9)                                             | 542 | 54<br>(10,0) | 540 | OR=1,10 (0,74; 1,62)<br>RD=0,01 (-0,03; 0,05) | RD=-0,01 (-0,05; 0,04)       |    |     |
|                                      | <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>  |     |             |     |                                                |                                                          |     |              |     |                                               |                              |    |     |

---

### 3.15.3. Działania niepożądane

Odnosnie działań niepożądanych ogółem zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicę, wskazującą na korzyść grupy ENZ w porównaniu z AA.

Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

**Tabela 62.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania działań niepożądanych na podstawie badań *PREVAIL* i *COU-AA-302***

| Punkt końcowy                                                          | Badanie <i>PREVAIL</i> (EMA 2014)                                       |     |               |     |                      | Badanie <i>COU-AA-302</i> (EMA 2012)                     |     |               |     |                       | Wynik porównania pośredniego |     |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|-----|----------------------|----------------------------------------------------------|-----|---------------|-----|-----------------------|------------------------------|-----|
|                                                                        | ENZ                                                                     |     | PLC           |     | OR/RD (95% CI)       | AA                                                       |     | PLC           |     | OR/RD (95% CI)        | OR/RD (95% CI)               | IS  |
|                                                                        | n (%)                                                                   | N   | n (%)         | N   |                      | n (%)                                                    | N   | n (%)         | N   |                       |                              |     |
| <b>Działania niepożądane</b>                                           |                                                                         |     |               |     |                      |                                                          |     |               |     |                       |                              |     |
| Ogółem                                                                 | OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 |     |               |     |                      | OBS (mediana) [mies.]: 22,2<br>Data odcięcia: 20.12.2011 |     |               |     |                       | OR=1,69 (1,20; 2,39)         | TAK |
|                                                                        | 566<br>(65,0)                                                           | 871 | 421<br>(49,9) | 844 | OR=1,86 (1,54; 2,26) | 424<br>(78,2)                                            | 542 | 413<br>(76,5) | 540 | OR=1,10 (0,83; 1,47)  |                              |     |
|                                                                        |                                                                         |     |               |     | RD=0,15 (0,10; 0,20) |                                                          |     |               |     | RD=0,02 (-0,03; 0,07) | RD=0,13 (0,06; 0,20)         |     |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                                                         |     |               |     |                      |                                                          |     |               |     |                       |                              |     |

---

### 3.15.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i dla większości ocenianych kategorii zdarzeń. Wyjątek stanowiły ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz krwimocz, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie AA niż ENZ.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 63.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302**

| Punkt końcowy                                     | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)                                   |     |             |     |                                              | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012)                 |     |            |     |                                              | Wynik porównania pośredniego |     |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-----|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----|------------|-----|----------------------------------------------|------------------------------|-----|
|                                                   | ENZ                                                                     |     | PLC         |     | OR/RD (95% CI)                               | AA                                                       |     | PLC        |     | OR/RD (95% CI)                               | OR/RD (95% CI)               | IS  |
|                                                   | n (%)                                                                   | N   | n (%)       | N   |                                              | n (%)                                                    | N   | n (%)      | N   |                                              |                              |     |
| <b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>              |                                                                         |     |             |     |                                              |                                                          |     |            |     |                                              |                              |     |
| Ogółem                                            | OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 |     |             |     |                                              | OBS (mediana) [mies.]: 22,2<br>Data odcięcia: 20.12.2011 |     |            |     |                                              | OR=0,94 (0,67; 1,32)         | NIE |
|                                                   | 279 (32,0)*                                                             | 871 | 226 (26,8)* | 844 | OR=1,29 (1;05; 1;59)<br>RD=0,05 (0,01; 0,10) | 178 (32,8)                                               | 542 | 142 (26,3) | 540 | OR=1,37 (1,05; 1,78)<br>RD=0,07 (0,01; 0,12) |                              |     |
| <b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> |                                                                         |     |             |     |                                              |                                                          |     |            |     |                                              |                              |     |
| Ogółem                                            | 38 (4,4)                                                                | 871 | 28 (3,3)    | 844 | OR=1,33 (0,81; 2,19)                         | 45 (8,3)                                                 | 542 | 31 (5,7)   | 540 | OR=1,49 (0,93; 2,39)                         | OR=0,89 (0,45; 1,77)         | NIE |
|                                                   |                                                                         |     |             |     | RD=0,01 (-0,01; 0,03)                        |                                                          |     |            |     | RD=0,03 (-0,005; 0,06)                       |                              |     |
| Zapalenie płuc                                    | 10 (1,1)                                                                | 871 | 6 (0,7)     | 844 | OR=1,62 (0,59; 4,48)                         | 7 (1,3)                                                  | 542 | 4 (0,7)    | 540 | OR=1,75 (0,51; 6,02)                         | OR=0,93 (0,19; 4,57)         | NIE |
|                                                   |                                                                         |     |             |     | RD=0,004 (-0,005; 0,01)                      |                                                          |     |            |     | RD=0,01 (-0,01; 0,02)                        |                              |     |
| Zakażenie dróg moczowych                          | 6 (0,7)                                                                 | 871 | 5 (0,6)     | 844 | OR=1,16 (0,35; 3,83)                         | 8 (1,5)                                                  | 542 | 3 (0,6)    | 540 | OR=2,68 (0,71; 10,16)                        | OR=0,43 (0,07; 2,59)         | NIE |
|                                                   |                                                                         |     |             |     | RD=0,001 (-0,01; 0,01)                       |                                                          |     |            |     | RD=0,01 (-0,003; 0,02)                       |                              |     |
| Posocznica                                        | 1 (0,1)                                                                 | 871 | 4 (0,5)     | 844 | OR=0,24 (0,03; 2,16)                         | 4 (0,7)                                                  | 542 | 2 (0,4)    | 540 | OR=2,00 (0,36; 10,97)                        | OR=0,12 (0,01; 1,85)         | NIE |
|                                                   |                                                                         |     |             |     | RD=-0,004 (-0,01; 0,002)                     |                                                          |     |            |     | RD=0,004 (-0,01; 0,01)                       |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> |                                                                         |     |             |     |                                              |                                                          |     |            |     |                                              |                              |     |
| Ogółem                                            | 17 (2,0)                                                                | 871 | 9 (1,1)     | 844 | OR=1,85 (0,82; 4,17)                         | 7                                                        | 542 | 7          | 540 | OR=1,00 (0,35; 2,86)                         | OR=1,85 (0,49; 6,98)         | NIE |



| Punkt końcowy                                                                 | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014) |     |          |     |                          | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012) |     |          |     |                           | Wynik porównania pośredniego |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|----------|-----|--------------------------|------------------------------------------|-----|----------|-----|---------------------------|------------------------------|-----|
|                                                                               | ENZ                                   |     | PLC      |     | OR/RD (95% CI)           | AA                                       |     | PLC      |     | OR/RD (95% CI)            | OR/RD (95% CI)               | IS  |
|                                                                               | n (%)                                 | N   | n (%)    | N   |                          | n (%)                                    | N   | n (%)    | N   |                           |                              |     |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=0,01 (-0,003; 0,02)   | (1,3)                                    |     | (1,3)    |     | RD=-0,0005 (-0,01; 0,01)  | RD=0,01 (-0,005; 0,03)       |     |
| Niedokrwiłość                                                                 | 14 (1,6)                              | 871 | 8 (0,9)  | 844 | OR=1,71 (0,71; 4,09)     | 5 (0,9)                                  | 542 | 5 (0,9)  | 540 | OR=1,00 (0,29; 3,46)      | RD=0,01 (-0,01; 0,03)        | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=0,01 (-0,004; 0,02)   |                                          |     |          |     | RD=-0,00003 (-0,01; 0,01) |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                       |     |          |     |                          |                                          |     |          |     |                           |                              |     |
| Ogółem                                                                        | 57 (6,5)                              | 871 | 43 (5,1) | 844 | OR=1,30 (0,87; 1,96)     | 30 (5,5)                                 | 542 | 13 (2,4) | 540 | OR=2,38 (1,23; 4,61)      | OR=0,55 (0,25; 1,19)         | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=0,01 (-0,01; 0,04)    |                                          |     |          |     | RD=0,03 (0,01; 0,05)      |                              |     |
| Ucisk rdzenia kręgowego                                                       | 28 (3,2)                              | 871 | 24 (2,8) | 844 | OR=1,13 (0,65; 1,97)     | 5 (0,9)                                  | 542 | 4 (0,7)  | 540 | OR=1,25 (0,33; 4,67)      | OR=0,90 (0,21; 3,80)         | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=0,004 (-0,01; 0,02)   |                                          |     |          |     | RD=0,002 (-0,01; 0,01)    |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia serca</b>                                               |                                       |     |          |     |                          |                                          |     |          |     |                           |                              |     |
| Ogółem                                                                        | 27 (3,1)                              | 871 | 18 (2,1) | 844 | OR=1,47 (0,80; 2,69)     | 29 (5,4)                                 | 542 | 14 (2,6) | 540 | OR=2,12 (1,11; 4,07)      | OR=0,69 (0,29; 1,69)         | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=0,01 (-0,01; 0,02)    |                                          |     |          |     | RD=0,03 (0,004; 0,05)     |                              |     |
| Migotanie przedsionków                                                        | 6 (0,7)                               | 871 | 6 (0,7)  | 844 | OR=0,97 (0,31; 3,02)     | 7 (1,3)                                  | 542 | 8 (1,5)  | 540 | OR=0,87 (0,31; 2,42)      | OR=1,11 (0,24; 5,17)         | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=-0,0002 (-0,01; 0,01) |                                          |     |          |     | RD=-0,002 (-0,02; 0,01)   |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                       |     |          |     |                          |                                          |     |          |     |                           |                              |     |
| Ogółem                                                                        | 21 (2,4)                              | 871 | 18 (2,1) | 844 | OR=1,13 (0,60; 2,14)     | 15 (2,8)                                 | 542 | 21 (3,9) | 540 | OR=0,70 (0,36; 1,38)      | OR=1,61 (0,64; 4,07)         | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=0,003 (-0,01; 0,02)   |                                          |     |          |     | RD=-0,01 (-0,03; 0,01)    |                              |     |
| Zatorowość płucna                                                             | 5 (0,6)                               | 871 | 7 (0,8)  | 844 | OR=0,69 (0,22; 2,18)     | 8 (1,5)                                  | 542 | 11 (2,0) | 540 | OR=0,72 (0,29; 1,81)      | OR=0,96 (0,22; 4,16)         | NIE |
|                                                                               |                                       |     |          |     | RD=-0,003 (-0,01; 0,01)  |                                          |     |          |     | RD=-0,01 (-0,02; 0,01)    |                              |     |

| Punkt końcowy                                                    | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014) |     |          |     |                          | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012) |     |          |     |                         | Wynik porównania pośredniego |     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|----------|-----|--------------------------|------------------------------------------|-----|----------|-----|-------------------------|------------------------------|-----|
|                                                                  | ENZ                                   |     | PLC      |     | OR/RD (95% CI)           | AA                                       |     | PLC      |     | OR/RD (95% CI)          | OR/RD (95% CI)               | IS  |
|                                                                  | n (%)                                 | N   | n (%)    | N   |                          | n (%)                                    | N   | n (%)    | N   |                         |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit</b>                        |                                       |     |          |     |                          |                                          |     |          |     |                         |                              |     |
| Ogółem                                                           | 27 (3,1)                              | 871 | 16 (1,9) | 844 | OR=1,66 (0,89; 3,10)     | 16 (3,0)                                 | 542 | 13 (2,4) | 540 | OR=1,23 (0,59; 2,59)    | OR=1,35 (0,51; 3,55)         | NIE |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=0,01 (-0,003; 0,03)   |                                          |     |          |     | RD=0,01 (-0,01; 0,02)   |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                       |     |          |     |                          |                                          |     |          |     |                         |                              |     |
| Ogółem                                                           | 28 (3,2)                              | 871 | 32 (3,8) | 844 | OR=0,84 (0,50; 1,41)     | 14 (2,6)                                 | 542 | 18 (3,3) | 540 | OR=0,77 (0,38; 1,56)    | OR=1,09 (0,45; 2,62)         | NIE |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=-0,01 (-0,02; 0,01)   |                                          |     |          |     | RD=-0,01 (-0,03; 0,01)  |                              |     |
| Ból pleców                                                       | 4 (0,5)                               | 871 | 5 (0,6)  | 844 | OR=0,77 (0,21; 2,89)     | 3 (0,6)                                  | 542 | 4 (0,7)  | 540 | OR=0,75 (0,17; 3,35)    | OR=1,03 (0,14; 7,47)         | NIE |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=-0,001 (-0,01; 0,01)  |                                          |     |          |     | RD=-0,002 (-0,01; 0,01) |                              |     |
| Ból kości                                                        | 3 (0,3)                               | 871 | 5 (0,6)  | 844 | OR=0,58 (0,14; 2,43)     | 2 (0,4)                                  | 542 | 4 (0,7)  | 540 | OR=0,50 (0,09; 2,72)    | OR=1,16 (0,13; 10,71)        | NIE |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=-0,003 (-0,01; 0,004) |                                          |     |          |     | RD=-0,004 (-0,01; 0,01) |                              |     |
| <b>Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                       |     |          |     |                          |                                          |     |          |     |                         |                              |     |
| Ogółem                                                           | 39 (4,5)                              | 871 | 60 (7,1) | 844 | OR=0,61 (0,40; 0,93)     | 27 (5,0)                                 | 542 | 25 (4,6) | 540 | OR=1,08 (0,62; 1,89)    | OR=0,56 (0,28; 1,14)         | TAK |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=-0,03 (-0,05; -0,004) |                                          |     |          |     | RD=0,004 (-0,02; 0,03)  |                              |     |
| Zatrzymanie moczu                                                | 10 (1,1)                              | 871 | 13 (1,5) | 844 | OR=0,74 (0,32; 1,70)     | 4 (0,7)                                  | 542 | 3 (0,6)  | 540 | OR=1,33 (0,30; 5,97)    | OR=0,56 (0,10; 3,08)         | NIE |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=-0,004 (-0,01; 0,01)  |                                          |     |          |     | RD=0,002 (-0,01; 0,01)  |                              |     |
| Krwimocz                                                         | 5 (0,6)                               | 871 | 12 (1,4) | 844 | OR=0,40 (0,14; 1,14)     | 10 (1,8)                                 | 542 | 4 (0,7)  | 540 | OR=2,52 (0,79; 8,08)    | OR=0,16 (0,03; 0,76)         | TAK |
|                                                                  |                                       |     |          |     | RD=-0,01 (-0,02; 0,001)  |                                          |     |          |     | RD=0,01 (-0,002; 0,02)  |                              |     |
| Ostra                                                            | 5 (0,6)                               | 871 | 5 (0,6)  | 844 | OR=0,97 (0,28; 3,36)     | 1                                        | 542 | 0        | 540 | OR=7,36 (0,15; 371,02)  | OR=0,13 (0,002; 7,95)        | NIE |

| Punkt końcowy                                                          | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014) |     |          |     |                                                   | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013, EMA 2012) |     |          |     |                                                       | Wynik porównania pośredniego                    |     |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|----------|-----|---------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|----------|-----|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|
|                                                                        | ENZ                                   |     | PLC      |     | OR/RD (95% CI)                                    | AA                                       |     | PLC      |     | OR/RD (95% CI)                                        | OR/RD (95% CI)                                  | IS  |
|                                                                        | n (%)                                 | N   | n (%)    | N   |                                                   | n (%)                                    | N   | n (%)    | N   |                                                       |                                                 |     |
| niewydolność nerek                                                     |                                       |     |          |     | RD=-0,0002 (-0,01; 0,01)                          | (0,2)                                    |     | (0,0)    |     | RD=0,002 (-0,003; 0,01)                               | RD=-0,002 (-0,01; 0,01)                         |     |
| Wodonercze                                                             | 0 (0,0)                               | 871 | 11 (1,3) | 844 | OR=0,13 (0,04; 0,42)<br>RD=-0,01 (-0,02; -0,01)   | 2 (0,4)                                  | 542 | 4 (0,7)  | 540 | OR=0,50 (0,09; 2,72)<br>RD=-0,004 (-0,01; 0,01)       | OR=0,26 (0,03; 2,06)<br>RD=-0,01 (-0,02; 0,01)  | NIE |
| <b>Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>             |                                       |     |          |     |                                                   |                                          |     |          |     |                                                       |                                                 |     |
| Ogółem                                                                 | 32 (3,7)                              | 871 | 27 (3,2) | 844 | OR=1,15 (0,69; 1,94)<br>RD=0,005 (-0,01; 0,02)    | 13 (2,4)                                 | 542 | 12 (2,2) | 540 | OR=1,08 (0,49; 2,39)<br>RD=0,002 (-0,02; 0,02)        | OR=1,06 (0,41; 2,74)<br>RD=0,003 (-0,02; 0,03)  | NIE |
| Progresja choroby**                                                    | 3 (0,3)                               | 871 | 7 (0,8)  | 844 | OR=0,41 (0,11; 1,60)<br>RD=-0,005 (-0,01; 0,002)  | 2 (0,4)                                  | 542 | 1 (0,2)  | 540 | OR=2,00 (0,18; 22,08)<br>RD=0,002 (-0,004; 0,01)      | OR=0,21 (0,01; 3,21)<br>RD=-0,01 (-0,02; 0,002) | NIE |
| Zmęczenie                                                              | 4 (0,5)                               | 871 | 0 (0,0)  | 844 | OR=7,19 (1,01; 51,13)<br>RD=0,005 (-0,0004; 0,01) | 0 (0,0)                                  | 542 | 0 (0,0)  | 540 | Nieosiągalne do obliczenia<br>RD=0,00 (-0,004; 0,004) | n/d<br>RD=0,01 (-0,002; 0,01)                   | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                       |     |          |     |                                                   |                                          |     |          |     |                                                       |                                                 |     |

\*według publikacji EMA 2014, mediana (95% CI) [mies.] czasu do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie ENZ i PLC wynosiła odpowiednio: n/o (28,3; n/o) oraz 23,3 (16,1; n/o)

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

---

### 3.15.5. Zdarzenia niepożądane

Różnice między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i dla większości analizowanych kategorii nie były znamienne statystycznie, poza uderzeniami gorąca, dla których odnotowano korzystniejsze wyniki w grupie ENZ oraz bólem kości, gdzie zaobserwowano lepsze wyniki w grupie AA.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ENZ były nudności i zaparcie, ból pleców, ból stawów (powyżej 20% chorych) i zmęczenie (powyżej 30% chorych), natomiast w grupie AA były to uderzenia gorąca, nudności, zaparcia i biegunka, ból stawów (ponad 20% chorych), ból pleców oraz zmęczenie (ponad 30% chorych).

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela 64.**  
**Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302**

| Punkt końcowy                 | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014)                                   |            |               |            |                                               | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013)                           |            |            |            |                                                | Wynik porównania pośredniego                   |                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                               | ENZ                                                                     |            | PLC           |            | OR/RD (95% CI)                                | AA                                                       |            | PLC        |            | OR/RD (95% CI)                                 | OR/RD (95% CI)                                 | IS                                            |
|                               | n (%)                                                                   | N          | n (%)         | N          |                                               | n (%)                                                    | N          | n (%)      | N          |                                                |                                                |                                               |
| <b>Zdarzenia niepożądane*</b> |                                                                         |            |               |            |                                               |                                                          |            |            |            |                                                |                                                |                                               |
| Ogółem                        | OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 |            |               |            |                                               | OBS (mediana) [mies.]: 22,2<br>Data odcięcia: 20.12.2011 |            |            |            |                                                | OR=0,69 (0,23; 2,10)                           | NIE                                           |
|                               | 844 (96,9)                                                              | 871        | 787 (93,2)    | 844        | OR=2,26 (1,42; 3,62)<br>RD=0,04 (0,02; 0,06)  | 537 (99,1)                                               | 542        | 524 (97,0) | 540        | OR=3,28 (1,19; 9,02)<br>RD=0,02 (0,004; 0,04)  |                                                |                                               |
| ≥3. stopnia nasilenia**       | 374 (42,9)***                                                           | 871        | 313 (37,1)*** | 844        | OR=1,28 (1,05; 1,55)<br>RD=0,06 (0,01; 0,10)  | 258 (47,6)                                               | 542        | 225 (41,7) | 540        | OR=1,27 (1,00; 1,62)<br>RD=0,06 (0,0002; 0,12) | OR=1,01 (0,74; 1,37)<br>RD=0,00 (-0,07; 0,07)  | NIE                                           |
|                               | <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                            |            |               |            |                                               |                                                          |            |            |            |                                                |                                                |                                               |
| Uderzenia gorąca              | 157 (18,0)                                                              | 871        | 65 (7,7)      | 844        | OR=2,64 (1,94; 3,58)<br>RD=0,10 (0,07; 0,13)  | 121 (22,3)                                               | 542        | 98 (18,1)  | 540        | OR=1,30 (0,96; 1,75)<br>RD=0,04 (-0,01; 0,09)  | OR=2,03 (1,32; 3,12)<br>RD=0,06 (0,002; 0,12)  | TAK                                           |
|                               | <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>   |            |               |            |                                               |                                                          |            |            |            |                                                |                                                |                                               |
| Kaszel                        | 72 (8,3)                                                                | 871        | 58 (6,9)      | 844        | OR=1,22 (0,85; 1,75)<br>RD=0,01 (-0,01; 0,04) | 94 (17,3)                                                | 542        | 73 (13,5)  | 540        | OR=1,34 (0,96; 1,87)<br>RD=0,04 (-0,005; 0,08) | OR=0,91 (0,56; 1,49)<br>RD=-0,03 (-0,08; 0,02) | NIE                                           |
|                               | <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                       |            |               |            |                                               |                                                          |            |            |            |                                                |                                                |                                               |
| Nudności                      | 201 (23,1)                                                              | 871        | 190 (22,5)    | 844        | OR=1,03 (0,82; 1,29)<br>RD=0,01 (-0,03; 0,05) | 120 (22,1)                                               | 542        | 118 (21,9) | 540        | OR=1,02 (0,76; 1,36)<br>RD=0,003 (-0,05; 0,05) | OR=1,01 (0,70; 1,46)<br>RD=0,01 (-0,06; 0,07)  | NIE                                           |
|                               | Zaparcie                                                                | 193 (22,2) | 871           | 145 (17,2) | 844                                           | OR=1,37 (1,08; 1,74)<br>RD=0,05 (0,01; 0,09)             | 125 (23,1) | 542        | 103 (19,1) | 540                                            | OR=1,27 (0,95; 1,71)<br>RD=0,04 (-0,01; 0,09)  | OR=1,08 (0,74; 1,58)<br>RD=0,01 (-0,05; 0,07) |

| Punkt końcowy                                                          | Badanie PREVAIL (Beer 2014, EMA 2014) |     |            |     |                                                 | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013) |     |            |     |                                                 | Wynik porównania pośredniego                     |     |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----|------------|-----|-------------------------------------------------|--------------------------------|-----|------------|-----|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|
|                                                                        | ENZ                                   |     | PLC        |     | OR/RD (95% CI)                                  | AA                             |     | PLC        |     | OR/RD (95% CI)                                  | OR/RD (95% CI)                                   | IS  |
|                                                                        | n (%)                                 | N   | n (%)      | N   |                                                 | n (%)                          | N   | n (%)      | N   |                                                 |                                                  |     |
| Biegunka                                                               | 142 (16,3)                            | 871 | 119 (14,1) | 844 | OR=1,19 (0,91; 1,55)<br>RD=0,02 (-0,01; 0,06)   | 117 (21,6)                     | 542 | 96 (17,8)  | 540 | OR=1,27 (0,94; 1,72)<br>RD=0,04 (-0,01; 0,09)   | OR=0,94 (0,63; 1,40)<br>RD=-0,02 (-0,08; 0,04)   | NIE |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>               |                                       |     |            |     |                                                 |                                |     |            |     |                                                 |                                                  |     |
| Ból pleców o dowolnym stopniu nasilenia                                | 235 (27,0)                            | 871 | 187 (22,2) | 844 | OR=1,30 (1,04; 1,62)<br>RD=0,05 (0,01; 0,09)    | 173 (31,9)                     | 542 | 173 (32,0) | 540 | OR=0,99 (0,77; 1,28)<br>RD=-0,001 (-0,06; 0,05) | OR=1,31 (0,94; 1,84)<br>RD=0,05 (-0,02; 0,12)    | NIE |
| Ból pleców $\geq 3$ . stopnia nasilenia**                              | 22 (2,5)                              | 871 | 25 (3,0)   | 844 | OR=0,85 (0,47; 1,52)<br>RD=-0,004 (-0,02; 0,01) | 16 (3,0)                       | 542 | 21 (3,9)   | 540 | OR=0,75 (0,39; 1,46)<br>RD=-0,01 (-0,03; 0,01)  | OR=1,13 (0,47; 2,74)<br>RD=0,01 (-0,02; 0,03)    | NIE |
| Ból stawów                                                             | 177 (20,3)                            | 871 | 135 (16,0) | 844 | OR=1,34 (1,05; 1,72)<br>RD=0,04 (0,01; 0,08)    | 154 (28,4)                     | 542 | 129 (23,9) | 540 | OR=1,26 (0,96; 1,66)<br>RD=0,05 (-0,01; 0,10)   | OR=1,06 (0,74; 1,54)<br>RD=-0,01 (-0,08; 0,06)   | NIE |
| Ból kończyn                                                            | 102 (11,7)                            | 871 | 97 (11,5)  | 844 | OR=1,02 (0,76; 1,37)<br>RD=0,002 (-0,03; 0,03)  | 90 (16,6)                      | 542 | 85 (15,7)  | 540 | OR=1,07 (0,77; 1,47)<br>RD=0,01 (-0,04; 0,05)   | OR=0,95 (0,62; 1,48)<br>RD=-0,01 (-0,06; 0,05)   | NIE |
| Ból kości                                                              | 80 (9,2)                              | 871 | 116 (13,7) | 844 | OR=0,63 (0,47; 0,86)<br>RD=-0,05 (-0,08; -0,02) | 106 (19,6)                     | 542 | 103 (19,1) | 540 | OR=1,03 (0,76; 1,39)<br>RD=0,005 (-0,04; 0,05)  | OR=0,61 (0,40; 0,94)<br>RD=-0,06 (-0,11; -0,001) | TAK |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                     |                                       |     |            |     |                                                 |                                |     |            |     |                                                 |                                                  |     |
| Zmęczenie                                                              | 310 (35,6)                            | 871 | 218 (25,8) | 844 | OR=1,59 (1,29; 1,95)<br>RD=0,10 (0,05; 0,14)    | 212 (39,1)                     | 542 | 185 (34,3) | 540 | OR=1,23 (0,96; 1,58)<br>RD=0,05 (-0,01; 0,11)   | OR=1,29 (0,94; 1,79)<br>RD=0,05 (-0,03; 0,13)    | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                                       |     |            |     |                                                 |                                |     |            |     |                                                 |                                                  |     |

\*w badaniu PREVAIL uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u ponad 10% chorych z grupy ENZ i występowały o co najmniej 2% częściej niż w grupie PLC, natomiast w badaniu COU-AA-302 uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia nasilenia od 1. do 4., które wystąpiły u  $\geq 15\%$  chorych w obu grupach

---

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

\*\*\*w badaniu *COU-AA-302* oceniano zdarzenia 3. lub 4. stopnia nasilenia

---

---

### **3.15.6. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**

Statystycznie istotne różnice między grupami wskazujące na korzyść AA zaobserwowano w odniesieniu do występowania nadciśnienia  $\geq 3$ . stopnia nasilenia, natomiast korzystniejsze wyniki dla ENZ zaobserwowano dla podwyższonej aktywności AIAT, w tym  $\geq 3$ . stopnia nasilenia.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

---



**Tabela 65.**

**Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badań PREVAIL i COU-AA-302**

| Punkt końcowy                                                           | Badanie PREVAIL (Beer 2014) |     |             |     |                          | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013)                           |     |              |     |                         | Wynik porównania pośredniego |     |  |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----|-------------|-----|--------------------------|----------------------------------------------------------|-----|--------------|-----|-------------------------|------------------------------|-----|--|
|                                                                         | ENZ                         |     | PLC         |     | OR/RD (95% CI)           | AA                                                       |     | PLC          |     | OR/RD (95% CI)          | OR/RD (95% CI)               | IS  |  |
|                                                                         | n (%)                       | N   | n (%)       | N   |                          | n (%)                                                    | N   | n (%)        | N   |                         |                              |     |  |
| OBS (mediana) [mies.]: ENZ: 17,1; PLC: 5,4<br>Data odcięcia: 16.09.2013 |                             |     |             |     |                          | OBS (mediana) [mies.]: 22,2<br>Data odcięcia: 20.12.2011 |     |              |     |                         |                              |     |  |
| <b>Zaburzenia serca szczególnego zainteresowania</b>                    |                             |     |             |     |                          |                                                          |     |              |     |                         |                              |     |  |
| Ogółem* o dowolnym stopniu nasilenia                                    | 88<br>(10,1)                | 871 | 66<br>(7,8) | 844 | OR=1,32 (0,95; 1,85)     | 102<br>(18,8)                                            | 542 | 84<br>(15,6) | 540 | OR=1,26 (0,92; 1,73)    | OR=1,05 (0,66; 1,66)         | NIE |  |
|                                                                         |                             |     |             |     | RD=0,02 (-0,004; 0,05)   |                                                          |     |              |     | RD=0,03 (-0,01; 0,08)   |                              |     |  |
| Ogółem* ≥3. stopnia nasilenia**                                         | 24<br>(2,8)                 | 871 | 18<br>(2,1) | 844 | OR=1,30 (0,70; 2,41)     | 31<br>(5,7)                                              | 542 | 18<br>(3,3)  | 540 | OR=1,76 (0,97; 3,18)    | OR=0,74 (0,31; 1,74)         | NIE |  |
|                                                                         |                             |     |             |     | RD=0,01 (-0,01; 0,02)    |                                                          |     |              |     | RD=0,02 (-0,0009; 0,05) |                              |     |  |
| Migotanie przedsionków o dowolnym stopniu nasilenia                     | 16<br>(1,8)                 | 871 | 12<br>(1,4) | 844 | OR=1,30 (0,61; 2,76)     | 22<br>(4,1)                                              | 542 | 26<br>(4,8)  | 540 | OR=0,84 (0,47; 1,49)    | OR=1,55 (0,60; 4,00)         | NIE |  |
|                                                                         |                             |     |             |     | RD=0,004 (-0,01; 0,02)   |                                                          |     |              |     | RD=-0,01 (-0,03; 0,02)  |                              |     |  |
| Migotanie przedsionków ≥3. stopnia nasilenia**                          | 3<br>(0,3)                  | 871 | 5<br>(0,6)  | 844 | OR=0,58 (0,14; 2,43)     | 7<br>(1,3)                                               | 542 | 5<br>(0,9)   | 540 | OR=1,40 (0,44; 4,44)    | OR=0,41 (0,07; 2,60)         | NIE |  |
|                                                                         |                             |     |             |     | RD=-0,003 (-0,01; 0,004) |                                                          |     |              |     | RD=0,004 (-0,01; 0,02)  |                              |     |  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe szczególnego zainteresowania</b>               |                             |     |             |     |                          |                                                          |     |              |     |                         |                              |     |  |
| Nadciśnienie o dowolnym stopniu nasilenia***                            | 117<br>(13,4)               | 871 | 35<br>(4,1) | 844 | OR=3,59 (2,43; 5,30)     | 118<br>(21,8)                                            | 542 | 71<br>(13,1) | 540 | OR=1,84 (1,33; 2,54)    | OR=1,95 (1,18; 3,24)         | NIE |  |
|                                                                         |                             |     |             |     | RD=0,09 (0,07; 0,12)     |                                                          |     |              |     | RD=0,09 (0,04; 0,13)    |                              |     |  |
| Nadciśnienie ≥3.                                                        | 59                          | 871 | 19          | 844 | OR=3,15 (1,86; 5,34)     | 21                                                       | 542 | 16           | 540 | OR=1,32 (0,68; 2,56)    | OR=2,39 (1,02; 5,57)         | TAK |  |

| Punkt końcowy                                                                   | Badanie PREVAIL (Beer 2014) |     |            |     |                            | Badanie COU-AA-302 (Ryan 2013) |     |             |     |                       | Wynik porównania pośredniego |     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----|------------|-----|----------------------------|--------------------------------|-----|-------------|-----|-----------------------|------------------------------|-----|
|                                                                                 | ENZ                         |     | PLC        |     | OR/RD (95% CI)             | AA                             |     | PLC         |     | OR/RD (95% CI)        | OR/RD (95% CI)               | IS  |
|                                                                                 | n (%)                       | N   | n (%)      | N   |                            | n (%)                          | N   | n (%)       | N   |                       |                              |     |
| stopnia nasilenia**                                                             | (6,8)                       |     | (2,3)      |     | RD=0,05 (0,03; 0,06)       | (3,9)                          |     | (3,0)       |     | RD=0,01 (-0,01; 0,03) | RD=0,04 (0,02; 0,07)         |     |
| <b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych szczególnego zainteresowania</b> |                             |     |            |     |                            |                                |     |             |     |                       |                              |     |
| Podwyższona aktywność AIAT o dowolnym stopniu nasilenia                         | 8<br>(0,9)                  | 871 | 5<br>(0,6) | 844 | OR=1,56 (0,51; 4,77)       | 63<br>(11,6)                   | 542 | 27<br>(5,0) | 540 | OR=2,50 (1,57; 3,99)  | OR=0,62 (0,19; 2,10)         | TAK |
|                                                                                 |                             |     |            |     | RD=0,003<br>(-0,005; 0,01) |                                |     |             |     | RD=0,07 (0,03; 0,10)  | RD=-0,07 (-0,10; -0,03)      |     |
| Podwyższona aktywność AIAT ≥3. stopnia nasilenia**                              | 2<br>(0,2)                  | 871 | 1<br>(0,1) | 844 | OR=1,94 (0,18; 21,44)      | 29<br>(5,4)                    | 542 | 4<br>(0,7)  | 540 | OR=7,58 (2,64; 21,70) | OR=0,26 (0,02; 3,49)         | TAK |
|                                                                                 |                             |     |            |     | RD=0,001<br>(-0,003; 0,01) |                                |     |             |     | RD=0,05 (0,03; 0,07)  | RD=-0,05 (-0,07; -0,03)      |     |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b>          |                             |     |            |     |                            |                                |     |             |     |                       |                              |     |

\*w badaniu COU-AA-302 zdarzenia te obejmowały chorobę niedokrwienną serca, zawał serca, tachyarytmię nadkomorową oraz komorową, niewydolność serca oraz możliwe związane z arytmia zaburzenia w wynikach badań oraz objawy

\*\*w badaniu COU-AA-302 oceniano zdarzenia 3. lub 4. stopnia nasilenia

\*\*\*według publikacji EMA 2014, w badaniu PREVAIL nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi wystąpiły ogółem u 121 (13,9%) chorych z grupy ENZ oraz u 40 (4,7%) chorych z grupy PLC

---

## 3.16. Ocena bezpieczeństwa ENZ vs AA na podstawie badań obserwacyjnych

Ocenę bezpieczeństwa ENZ względem AA przeprowadzono na podstawie badania *Miyake 2016* w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Podobnie, jak w analizie skuteczności, ze względu na brak informacji na temat czasu trwania terapii ENZ i AA, **odstąpiono od obliczania parametrów NNT/NNH.**

Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższym podrozdziale.

### 3.16.1. Zdarzenia niepożądane

W ciągu okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 8,6 mies. najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie badanej były zmęczenie (32,3% chorych) i utrata łaknienia (19,2% chorych), natomiast w grupie AA najczęściej obserwowano zmęczenie (19,4% chorych) i hepatotoksyczność (11,5% chorych)

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia ogółem, zmniejszenia łaknienia oraz występowania zmęczenia różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść AA.

Tabela                      poniżej                      zawiera                      szczegółowe                      wyniki.

---

**Tabela 66.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Miyake 2016***

| Badanie                                     | OBS, mediana (zakres) [mies.] | Punkt końcowy    | Stopień nasilenia | ENZ        |     | AA        |     | OR (95% CI)               | RD (95% CI)         | IS  |
|---------------------------------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|------------|-----|-----------|-----|---------------------------|---------------------|-----|
|                                             |                               |                  |                   | n (%)      | N   | n (%)     | N   |                           |                     |     |
| <b>Zdarzenia niepożądane</b>                |                               |                  |                   |            |     |           |     |                           |                     |     |
| <i>Miyake 2016</i>                          | 8,6<br>(1,0; 16,8)            | Ogółem           | Dowolny           | 125 (74,9) | 167 | 75 (66,4) | 113 | 1,51 (0,89; 2,55)         | 0,08 (-0,02; 0,19)  | NIE |
|                                             |                               |                  | ≥3.               | 19 (11,4)  | 167 | 5 (4,4)   | 113 | 2,77 (1,00; 7,66)         | 0,07 (0,01; 0,13)   | TAK |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>   |                               |                  |                   |            |     |           |     |                           |                     |     |
| <i>Miyake 2016</i>                          | 8,6<br>(1,0; 16,8)            | Niedokrwistość   | Dowolny           | 5 (3,0)    | 167 | 4 (3,5)   | 113 | 0,84 (0,22; 3,20)         | -0,01 (-0,05; 0,04) | NIE |
|                                             |                               |                  | ≥3.               | 0 (0,0)    | 167 | 0 (0,0)   | 113 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>  |                               |                  |                   |            |     |           |     |                           |                     |     |
| <i>Miyake 2016</i>                          | 8,6<br>(1,0; 16,8)            | Utrata łaknienia | Dowolny           | 32 (19,2)  | 167 | 11 (9,7)  | 113 | 2,20 (1,06; 4,57)         | 0,09 (0,01; 0,18)   | TAK |
|                                             |                               |                  | ≥3.               | 7 (4,2)    | 167 | 1 (0,9)   | 113 | 4,90 (0,59; 40,38)        | 0,03 (-0,002; 0,07) | NIE |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                |                               |                  |                   |            |     |           |     |                           |                     |     |
| <i>Miyake 2016</i>                          | 8,6<br>(1,0; 16,8)            | Nadciśnienie     | Dowolny           | 9 (5,4)    | 167 | 9 (8,0)   | 113 | 0,66 (0,25; 1,71)         | -0,03 (-0,09; 0,03) | NIE |
|                                             |                               |                  | ≥3.               | 0 (0,0)    | 167 | 1 (0,9)   | 113 | 0,08 (0,002; 4,56)        | -0,01 (-0,03; 0,01) | NIE |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>           |                               |                  |                   |            |     |           |     |                           |                     |     |
| <i>Miyake 2016</i>                          | 8,6<br>(1,0; 16,8)            | Biegunka         | Dowolny           | 8 (4,8)    | 167 | 5 (4,4)   | 113 | 1,09 (0,35; 3,41)         | 0,00 (-0,05; 0,05)  | NIE |
|                                             |                               |                  | ≥3.               | 0 (0,0)    | 167 | 0 (0,0)   | 113 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01)  | NIE |
|                                             |                               | Nudności         | Dowolny           | 7 (4,2)    | 167 | 4 (3,5)   | 113 | 1,19 (0,34; 4,17)         | 0,01 (-0,04; 0,05)  | NIE |
|                                             |                               |                  | ≥3.               | 2 (1,2)    | 167 | 0 (0,0)   | 113 | 5,38 (0,32; 91,16)        | 0,01 (-0,01; 0,03)  | NIE |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b> |                               |                  |                   |            |     |           |     |                           |                     |     |

| Badanie                                                                | OBS, mediana (zakres) [mies.] | Punkt końcowy     | Stopień nasilenia | ENZ       |     | AA        |     | OR (95% CI)               | RD (95% CI)         | IS  |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-----|-----------|-----|---------------------------|---------------------|-----|
|                                                                        |                               |                   |                   | n (%)     | N   | n (%)     | N   |                           |                     |     |
| Miyake 2016                                                            | 8,6 (1,0; 16,8)               | Hepatotoksyczność | Dowolny           | 9 (5,4)   | 167 | 13 (11,5) | 113 | 0,44 (0,18; 1,06)         | -0,06 (-0,13; 0,01) | NIE |
|                                                                        |                               |                   | ≥3.               | 2 (1,2)   | 167 | 2 (1,8)   | 113 | 0,67 (0,09; 4,85)         | -0,01 (-0,04; 0,02) | NIE |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>               |                               |                   |                   |           |     |           |     |                           |                     |     |
| Miyake 2016                                                            | 8,6 (1,0; 16,8)               | Ból stawów        | Dowolny           | 8 (4,8)   | 167 | 5 (4,4)   | 113 | 1,09 (0,35; 3,41)         | 0,004 (-0,05; 0,05) | NIE |
|                                                                        |                               |                   | ≥3.               | 1 (0,6)   | 167 | 0 (0,0)   | 113 | 5,35 (0,10; 290,49)       | 0,01 (-0,01; 0,02)  | NIE |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                     |                               |                   |                   |           |     |           |     |                           |                     |     |
| Miyake 2016                                                            | 8,6 (1,0; 16,8)               | Zmęczenie         | Dowolny           | 54 (32,3) | 167 | 22 (19,4) | 113 | 1,98 (1,12; 3,49)         | 0,13 (0,03; 0,23)   | TAK |
|                                                                        |                               |                   | ≥3.               | 9 (5,4)   | 167 | 1 (0,9)   | 113 | 6,38 (0,80; 51,07)        | 0,05 (0,01; 0,08)   | TAK |
|                                                                        |                               | Astenia           | Dowolny           | 7 (4,2)   | 167 | 4 (3,5)   | 113 | 1,19 (0,34; 4,17)         | 0,01 (-0,04; 0,05)  | NIE |
|                                                                        |                               |                   | ≥3.               | 0 (0,0)   | 167 | 0 (0,0)   | 113 | Nieemożliwe do obliczenia | 0,00 (-0,01; 0,01)  | NIE |
| <b>GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna</b> |                               |                   |                   |           |     |           |     |                           |                     |     |





---

### **3.18.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC**

Odnaleziono cztery dokumenty wydane przez PRAC: 1 września 2017 r. (PRAC 2017), 6 lipca 2017 r. (PRAC 2017a), 6 kwietnia 2017 r. (PRAC 2017b) oraz 1 grudnia 2016 r. (PRAC 2016) odnoszące się do enzalutamidu.

#### **PRAC 2017, PRAC 2017a, PRAC 2017b**

W dokumentach Komisja wskazała na konieczność aktualizacji ChPL Xtandi™ pod kątem ostatecznych wyników badania *UPWARD* – postmarketingowego, wieloośrodkowego badania jednoramiennego, mającego na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania ENZ, w szczególności ocenę ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych, w populacji chorych na mCRPC, u których występuje zwiększone ryzyko tych napadów.

#### **PRAC 2017a, PRAC 2017b, PRAC 2016**

W dokumencie z 2016 r. wskazano na sygnały dotyczące hepatotoksyczności podczas stosowania ENZ. Do zdarzeń tych odniesiono się w dokumencie z kwietnia 2017 r. (PRAC 2017b), w którym Komisja, po rozpatrzeniu odpowiednich dokumentów, zwróciła się z prośbą do Podmiotu odpowiedzialnego o dostarczenie w ciągu 60 dni opisu przypadków wskazujących na potencjalny rozwój hepatotoksyczności spowodowany stosowaniem łącznie z ENZ innych leków oraz innych raportowanych zdarzeń związanych z zaburzeniami wątroby obserwowanych podczas stosowania leku.

### **3.18.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

#### **3.18.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności**

Produkt leczniczy Xtandi™ jest dodatkowo monitorowany (oznaczono go znakiem odwróconego trójkąta). Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszystkie podejrzewane działania niepożądane.

---



---

## Ryzyko napadu drgawkowego

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Xtandi™ chorym z drgawkami w wywiadzie lub innymi opisanymi w wywiadzie czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia (np.: pierwotny uraz mózgu, udar, pierwotne nowotwory mózgu lub przerzuty do mózgu, alkoholizm). Ponadto, ryzyko wystąpienia napadu drgawkowego może być zwiększone u chorych przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy. Decyzję o kontynuowaniu leczenia chorych, u których wystąpił napad drgawkowy należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie.

## Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U chorych otrzymujących produkt leczniczy Xtandi™ rzadko zgłaszano PRES. PRES jest rzadko występującym, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, w którym objawy, takie jak: drgawki, ból głowy, splątanie, ślepotą oraz inne zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne mogą się szybko nasilać i któremu towarzyszy lub nie nadciśnienie tętnicze. Rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej rezonansem magnetycznym. U chorych, u których potwierdzono PRES zaleca się przerwanie stosowania leku.

## Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Wprowadzając leczenie ENZ należy dokonać przeglądu jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, gdyż ENZ jest silnym induktorem enzymów i może powodować brak skuteczności wielu powszechnie stosowanych leków. Na ogół należy unikać stosowania ENZ jednocześnie z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami wielu enzymów metabolizujących lub nośników, jeżeli ich działanie terapeutyczne ma duże znaczenie dla chorego i jeżeli dostosowanie dawkowania nie jest łatwo osiągalne poprzez monitorowanie skuteczności lub stężenia tych produktów w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Xtandi™ z warfaryną i przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi, pochodnymi kumaryny. Jeżeli ENZ jest stosowany jednocześnie z przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi metabolizowanymi

---

---

przez CYP2C9<sup>57</sup> (takimi jak warfaryna lub acenokumarol), należy wprowadzić dodatkowe monitorowanie czasu protrombinowego (INR, ang. *International Normalized Ratio*).

### **Zaburzenia czynności nerek**

Należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ ENZ nie był badany w tej grupie chorych.

### **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**

Z badań klinicznych 3. fazy wyłączono chorych z niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ostatnich 6 mies.) lub niestabilną dusznicą (w ostatnich 3 mies.), chorych z niewydolnością serca klasy III lub IV według NYHA (ang. *New York Heart Association* – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne), z wyjątkiem przypadków gdy frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła  $\geq 45\%$ , chorych z bradykardią lub nieleczonym lub niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym. Należy wziąć to pod uwagę 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 leczniczego Xtandi™ należy ocenić stosunek korzyści do

---

<sup>57</sup> cytochrom P450, o aktywności oksydazy i epoksygenazy, bierze udział w metabolizmie ksenobiotyków w organizmie

---

ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *Torsade de Pointes*.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xtandi™ zawiera sorbitol (E420). Nie należy go stosować u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu ENZ obserwowano reakcje nadwrażliwości, m.in. obrzęk języka, obrzęk warg i obrzęk gardła.

#### 3.18.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Xtandi™. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kody według klasyfikacji ICD-10 przypisano działaniom niepożądanym występującym bardzo często.

**Tabela 67.**

**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™**

|                                    | Działania niepożądane                                                                | Częstość występowania |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Leukopenia<br>Neutropenia                                                            | Niezbyt często        |
|                                    | Trombocytopenia                                                                      | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Obrzęk języka, warg, gardła                                                          | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia psychiczne              | Lęk                                                                                  | Często                |
|                                    | Omamy wzrokowe                                                                       | Niezbyt często        |
| Zaburzenia układu nerwowego        | Ból głowy (ICD-10 R51)                                                               | Bardzo często         |
|                                    | Zaburzenia pamięci<br>Utrata pamięci<br>Zaburzenia uwagi<br>Zespół niespokojnych nóg | Często                |

|                                                   | Działania niepożądane                                           | Częstość występowania |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                   | Zaburzenia funkcji poznawczych<br>Napady drgawkowe              | Niezbyt często        |
|                                                   | Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii                         | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia serca                                  | Wydłużenie odstępu QT                                           | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia naczyniowe                             | Uderzenia gorąca (ICD-10 R23)<br>Nadciśnienie (ICD-10 I15)      | Bardzo często         |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Nudności<br>Wymioty<br>Biegunka                                 | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              | Suchość skóry<br>Świąd                                          | Często                |
|                                                   | Wysypka                                                         | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Złamania**                                                      | Często                |
|                                                   | Ból mięśni<br>Skurcze mięśni<br>Osłabienie mięśni<br>Ból pleców | Częstość nieznana*    |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Ginekomastia                                                    | Często                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Astenia (ICD-10 R53)<br>Zmęczenie (ICD-10 R53)                  | Bardzo często         |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach         | Upadki                                                          | Często                |

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Xtandi™* [58]

\*zgłoszenia spontaniczne po wprowadzeniu produktu do obrotu

\*\*obejmują wszystkie złamania, oprócz złamań patologicznych

### 3.18.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

W dokumencie FDA z 2017 r. jako aktualizację danych dotyczących ostrzeżeń i środków ostrożności, dodano informacje na temat wystąpienia napadów padaczkowych, które odnotowano o 0,5% chorych stosujących produkt leczniczy Xtandi™ w badaniach klinicznych. U chorych z predyspozycjami do wystąpienia napadów padaczkowych, zaobserwowano je u 2,2% chorych. Wskazano na konieczność zaprzestania terapii ENZ u chorych, u których zaobserwowano ww. zdarzenie podczas stosowania leku. Podobnie, zaprzestanie terapii konieczne jest u chorych, u których wystąpił PRES.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących (≥10%) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych ENZ, tj.: astenia/zmęczenie, ból pleców, zmniejszenie łaknienia, zaparcie, ból

stawów, biegunka, uderzenia gorąca, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęk obwodowy, duszność, ból mięśniowo-szkieletowy, zmniejszenie masy ciała, ból głowy, nadciśnienie oraz zawroty głowy (ang. *dizziness/vertigo*).

### 3.18.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xtandi™ w analizowanej populacji chorych. 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.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do września 2017 r.

**Tabela 68.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™**

| Kategoria zaburzeń                                                   | Liczba przypadków |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | 1048              |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | <b>3658</b>       |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | 350               |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | 70                |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                         | 25                |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | 1177              |
| Zaburzenia psychiczne                                                | 879               |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | <b>2436</b>       |
| Zaburzenia w obrębie oka                                             | 269               |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                           | 145               |
| Zaburzenia serca                                                     | 637               |
| Zaburzenia naczyniowe                                                | 806               |
| Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia        | 933               |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                           | <b>2162</b>       |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                 | 143               |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | 591               |

| Kategoria zaburzeń                                                         | Liczba przypadków |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                          | 1372              |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                          | 587               |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy                                         | 0                 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                                     | 83                |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne                               | 7                 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                                | <b>7835</b>       |
| Badania diagnostyczne                                                      | <b>2023</b>       |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                                  | <b>2039</b>       |
| Uwarunkowania społeczne                                                    | 187               |
| Procedury medyczne i chirurgiczne                                          | 908               |
| Zgłoszenia związane z wadliwością produktu<br>(ang. <i>product issue</i> ) | 159               |

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

## 4. Ograniczenia

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

- ⊕ nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących opiniowaną technologię medyczną z wybranym potencjalnym komparatorem;
- ⊕ populacja włączona do badania *PREVAIL* różni się od populacji uwzględnionej we wnioskowanym Programie lekowym, np. w badaniu, odpowiednio 33,0% i 30,8% chorych z grupy ENZ i PLC miało 1. stopień sprawności w skali ECOG, natomiast Program lekowy dopuszcza włączenie chorych tylko z 0. stopniem. Ponadto, w kryteriach włączenia do Programu lekowego, stopień złośliwości wg sumy (skali) Gleasona miał wynosić <8 punktów, natomiast w badaniu wynik ten w momencie diagnozy wynosił ≥8 punktów u 50,6% chorych z grupy badanej i 52,4% chorych z grupy kontrolnej. Należy podkreślić, iż jest to ograniczenie nefaworyzujące interwencji badanej, gdyż populacja z badania *PREVAIL* w porównaniu z wnioskowaną była bardziej obciążoną chorobą;

- 
- ⊕ w badaniu *PREVAIL*, wyniki uzyskane dla okresu obserwacji równego 31 mies. (data odcięcia 01.06.2014 r.) należy traktować z ostrożnością, ponieważ analiza ta obejmuje 5-miesięczny etap otwarty badania, w którym 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (przejście do grupy ENZ nastąpiło 01.01.2014 r.);
  - ⊕ wyniki z badania *COU-AA-302* przedstawione w ramach porównania pośredniego, dla okresu obserwacji wynoszącego 27,1 mies. (data odcięcia: 22.05.2012) obejmują etap otwarty badania, który rozpoczął się w lutym 2012 r. Chorym otrzymującym PLC zezwolono na przejście do grupy AA – pierwsza zmiana terapii nastąpiła 7 maja 2012 r. W ramach III analizy okresowej dla OS (data odcięcia: 22.05.2012 r.) 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA, w związku z czym, można przyjąć że zniesienie zaślepienia badania miało niewielki wpływ na wyniki otrzymane w ramach III analizy okresowej;
  - ⊕ w badaniu *PREVAIL* analizę końcową OS wykonano wcześniej, gdyż ostatecznie, II analiza okresowa (data odcięcia: 16.09.2013 r.; planowana analiza końcowa miała nastąpić po wystąpieniu 765 zgonów) okazała się analizą ostateczną, po tym jak udokumentowano znaczącą przewagę ENZ nad PLC, w związku dodatkowe raportowanie zgonów do 100% nie zmieniłoby wniosków;
  - ⊕ w przypadku czasu do pogorszenia jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, odpowiedzi na leczenie oraz czasu do zwiększenia nasilenia bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF w badaniu *PREVAIL* nie określono dokładnego okresu obserwacji. W związku z tym analitycy przyjęli założenie, iż w przypadku tych punktów końcowych ocena prowadzona była w okresie zbliżonym do mediany okresu obserwacji dla czasu przeżycia całkowitego (tj. ok. 22 miesiące);
  - ⊕ chorzy uczestniczący w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*, po wystąpieniu progresji choroby, stosowali leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię cytotoksyczną. Należy jednak podkreślić, że leczenie to nie było stosowane od początku badania – w przypadku chemioterapii, która była najczęściej stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym w obu grupach, mediana czasu do rozpoczęcia chemioterapii wynosiła w grupie ENZ i PLC odpowiednio 28 i 10,8 mies., a w grupie AA i PLC odpowiednio 25,2 i 16,8 mies. Stosowanie leczenia przeciwnowotworowego
-

po progresji choroby może mieć wpływ na punkty końcowe, dla których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że w grupie ENZ i AA terapia ta stosowana była istotnie statystycznie rzadziej (35,3% chorych w grupie ENZ i 40,3% chorych w grupie AA) i później niż w grupie PLC (60,9% chorych w badaniu *PREVAIL* i 55,0% chorych w badaniu *COU-AA-302*), w związku z czym dodatnie dodatkowych terapii nie faworyzuje wyników dla ocenianych interwencji;

- ⊕ homogeniczność badań *PREVAIL* i *COU-AA-302* zakwalifikowanych do porównania pośredniego (podstawowa analiza) oceniono jako średnią, m.in. na podstawie poszczególnych danych demograficznych (np. do badania *COU-AA-302* włączano chorych z przerzutami innymi niż przerzuty do wątroby lub narządów wewnętrznych, natomiast w badaniu *PREVAIL* uwzględniono podgrupę chorych z tego typu przerzutami<sup>58</sup>), różnic w definicjach i/lub okresach obserwacji punktów końcowych, czy odmiennych parametrów służących stratyfikacji (szczegółowe informacje na temat homogeniczności badań przedstawiono w rozdziale 3.8.4), co może wpływać na jakość porównań pośrednich ENZ względem AA; ponadto założono konserwatywnie, iż wspólna referencja (PLC) jest wystarczająco spójna do przeprowadzenia porównania pośredniego ENZ vs AA, pomimo, iż w badaniu *PREVAIL* chorzy mogli stosować steroidy (na początku badania kortykosteroidy >7 dni stosowało 35 (4,0%) chorych z grupy ENZ oraz 36 (4,3%) chorych z grupy PLC), natomiast w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy przyjmowali dodatkowo prednizon (lub prednizolon w państwach europejskich). Ponadto, stosowana terapia paliatywna różniła się nieco między grupami – w badaniu *PREVAIL* dopuszczano stosowanie radioterapii paliatywnej, która była zabroniona w badaniu *COU-AA-302*;
- ⊕ badanie *COU-AA-302* rozpoczęto 18 mies. przed badaniem *PREVAIL*, a ostatni włączony do badania chory został zrandomizowany co najmniej 2 lata wcześniej niż ostatni chory włączony do badania *PREVAIL* – różnice te mogą wpływać na rodzaj terapii przeciwnowotworowej, którą chorzy otrzymali po zakończeniu terapii ENZ/AA.

<sup>58</sup> tylko 11,9% chorych z badania *PREVAIL* miało tego typu przerzuty



---

Większa liczba terapii mogła być dostępna dla chorych z badania *PREVAIL* niż z badania *COU-AA-302*;

- ⊕ w przypadku punktu końcowego zmiana jakości życia względem wartości początkowych (analiza MMRM) ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-P, analizowanego w ramach porównania pośredniego, uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na różnice w wartościach za pomocą których oceniano jakość życia w poszczególnych badaniach – średnia skorygowana (SD) w badaniu *PREVAIL* oraz LSM (SD) w badaniu *COU-AA-302*. Ponadto, w badaniu *COU-AA-302* dane zostały odczytane z wykresu, co także stanowi ograniczenie;
  - ⊕ w analizie uwzględniono tylko maksymalne okresy obserwacji (badania *PREVAIL*, *Miyake 2016*, *Salem 2017*), z wyjątkiem sytuacji w których uwzględnienie innego okresu obserwacji umożliwiłoby wykonanie porównania pośredniego (badanie *PREVAIL*);
  - ⊕ w analizie odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH podczas analizy punktów końcowych, gdy zidentyfikowano rozbieżności w czasie terapii w grupach badanych i kontrolnych (badania *PREVAIL*, *Salem 2017*, *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* z kolei w badaniu *Miyake 2016* nie podano informacji na temat czasu trwania terapii) oraz między grupami badanymi w odniesieniu do porównania pośredniego na podstawie badań *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*, w związku z powyższym, analizy należy traktować z ostrożnością;
  - ⊕ populacja z badań obserwacyjnych nie w pełni odpowiadała populacji określonej w ramach proponowanego Programu lekowego. Dotyczyło to m.in. oceny progresji choroby (ocenianej na podstawie m.in. kryteriów PCWG2 w badaniach *Miyake 2016*, czy *Miyake 2016a*), czy stopnia złośliwości według sumy Gleasona wynoszącej <8 punktów, którą odnotowano w badaniu *Miyake 2016* u 10,8% chorych z grupy ENZ i 15,9% chorych z grupy AA, w badaniu *Terada 2017* u 23,5% chorych z grupy ENZ i 28,3% chorych z grupy AA, w badaniu *Matsubara 2017* u 31,9% chorych w grupie ENZ i 24,0% chorych w grupie AA, oraz w badaniu *Miyake 2016a* u 22,0% chorych z grupy ENZ i 22,4% chorych z grupy AA (w badaniu *Salem 2017* nie podano informacji na temat sumy Gleasona). Nieznaczne rozbieżności zaobserwowano także w przypadku oceny stanu sprawności według skali ECOG, która wynosiła 0 punktów
-

u 30,4% chorych w grupie ENZ i 51,0% chorych w grupie AA w badaniu *Salem 2017* (w badaniach *Terada 2017*, *Matsubara 2017*, *Miyake 2016* oraz *Miyake 2016a* nie podano szczegółowych informacji na temat liczby chorych z wartością 0 w skali ECOG). Należy natomiast podkreślić, iż włączone badania stanowią najlepsze dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania ENZ w tej populacji chorych w praktyce klinicznej;

- ⊕ w badaniu *Salem 2017* wyniki dotyczące częstości występowania minimalnej klinicznie istotnej zmiany względem wartości początkowych jakości życia na podstawie skali ESAS, autorzy publikacji przedstawili w postaci odsetków zaokrąglonych do jedności, w niniejszej analizie przeliczono je na liczbę chorych, u których wystąpiło zdarzenie, jednakże wartości mogą nieznacznie różnić się od podanych w publikacji;
- ⊕ w badaniach *Matsubara 2017*, *Terada 2017* i *Miyake 2016a* autorzy publikacji nie podali danych na temat dawek leków stosowanych przez chorych w badaniu i stosowania prednizonu w grupie AA, jednak zamieścili informacje, iż terapia odbywała się zgodnie ze standardowym schematem terapeutycznym (badanie *Matsubara 2017*) lub rutynową praktyką kliniczną (badanie *Miyake 2016a*). Ponadto badania przeprowadzone były w placówkach szpitalnych (badania *Matsubara 2017*, *Terada 2017*), w związku z czym jest wysoce prawdopodobne, iż były to dawki odpowiadające tym określonym dla ENZ i AA w niniejszej analizie, a terapia była zgodna z wytycznymi i zaleceniami ChPL;
- ⊕ w badaniach obserwacyjnych autorzy publikacji nie podali informacji na temat dodatkowych terapii (oprócz ENZ/AA, prednizonu) stosowanych przez chorych;
- ⊕ w badaniu *Terada 2017* 25 (29,4%) chorych z grupy ENZ i 21 (18,6%) chorych z grupy AA nie miało przerzutów choroby;
- ⊕ w badaniach *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* chorzy stosowali terapię sekwencyjną ENZ lub AA, a następnie, po niepowodzeniu jednej z terapii, chorzy zmieniali leczenie na AA (chorzy uprzednio leczeni ENZ) lub ENZ (chorzy wcześniej stosujący AA). W analizie uwzględniono jedynie wyniki po I etapie leczenia,

---

gdyż wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego;

- ⊗ w badaniach *Matsubara 2017* i *Miyake 2016a* podano informację, że chorzy stosowali terapię ENZ lub AA aż do wystąpienia progresji choroby, po której następowała zmiana leku odpowiednio na AA lub ENZ. W analizie przyjęto, iż w badaniu *Terada 2017* zaprzestanie I etapu leczenia także nastąpiło po progresji choroby, ponieważ jest to najczęstsza przyczyna (prócz zagrażających zdrowiu chorego działań niepożądanych) przerwania terapii. W związku z powyższym uznano, iż moment, w którym wystąpiła progresja choroby, określony przez PFS, jest jednoznaczny z okresem terapii danym lekiem. Ponadto, ponieważ po progresji choroby następowała natychmiastowa zmiana terapii, uznano także, iż czas leczenia ENZ lub AA w I etapie jest równy okresowi obserwacji dla I etapu terapii. Wnioski z analizy skuteczności przeprowadzonej na podstawie badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* należy jednak traktować z ostrożnością, gdyż przyjęty okres obserwacji jest oparty na założeniach;
  - ⊗ w badaniach *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a* horyzont czasowy punktu końcowego dotyczącego progresji choroby obejmował cały czas trwania badania, natomiast w analizie uwzględniono wyniki tylko po I etapie leczenia, przez co należy je traktować z ostrożnością;
  - ⊗ w badaniach *Terada 2017*, *Miyake 2016* oraz *Miyake 2016a* progresję choroby oceniano tylko na podstawie stężenia PSA, nie rPFS;
  - ⊗ w badaniach obserwacyjnych włączonych do analizy brała udział stosunkowo mała liczba chorych (około 100-170 chorych w poszczególnych grupach) w porównaniu z badaniami *PREVAIL* i *COU-AA-302* (>500 chorych w poszczególnych grupach);
  - ⊗ biorąc pod uwagę, iż odnalezione badania były badaniami międzynarodowymi (badania *PREVAIL*, *COU-AA-302* oraz *Terada 2017*, badanie *Salem 2017* zostało przeprowadzone w Kanadzie, natomiast badania *Matsubara 2017*, *Miyake 2016* oraz *Miyake 2016a* zostały przeprowadzone w państwach azjatyckich), standardy leczenia mogą nie w pełni odpowiadać warunkom polskim, co tyczy się np. leczenia
-

---

przeciwnowotworowego stosowanego po niepowodzeniu terapii ENZ/AA, np. stosowania sipuleucelu-T, czy kabazytakselu obecnie nierefundowanych w Polsce.

## 5. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 5.1. Ocena skuteczności

#### ENZ względem PLC – badanie eksperymentalne

Skuteczność enzalutamidu w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie badania randomizowanego *PREVAIL*.

W trakcie trwania badania **zgony ogółem odnotowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie ENZ niż w grupie kontrolnej**, zarówno w populacji ogółem, jak i w analizie w podgrupach chorych w zależności od wieku. Znamienne statystycznie częściej w grupie PLC obserwowano także zgony spowodowane progresją w populacji ogółem oraz w podgrupie chorych <75. r.ż., a także zgony bez udokumentowanej progresji w populacji ogółem.

Wykazano, iż **ENZ istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego w stosunku do PLC** (wynik ogółem oraz większość analizowanych podgrup). Różnice między grupami przedstawione dla analizy OS są **istotne klinicznie**, także w większości przypadków w analizie w podgrupach.

W porównaniu do PLC, **ENZ znamienne statystycznie poprawia jakość życia** (wynik całkowity oraz większość domen według kwestionariusza FACT-P oraz na podstawie skali VAS kwestionariusza EQ-5D). Ponadto, w grupie kontrolnej zaobserwowano **istotną klinicznie** redukcję jakości życia w przypadku większości domen.

Wykazano **istotną statystycznie przewagę grupy badanej nad kontrolną dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** ocenianego na podstawie badania radiograficznego (populacja ogółem i analiza w podgrupach) oraz na podstawie stężenia PSA. W opinii analityków, można przypuszczać, że uzyskane różnice są **istotne także klinicznie**.

---

---

**Istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej PLC odnotowano także odpowiedź na leczenie**, ocenianą zarówno na podstawie stężenia PSA jak i na podstawie zajęcia tkanek miękkich według kryteriów RECIST.

W odniesieniu do **czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego** ogółem (tj. terapii cytotoksycznej lub hormonalnej), jak i czasu do rozpoczęcia **chemioterapii cytotoksycznej**, **wykazano istotną statystycznie przewagę ENZ nad PLC**. Ponadto, **w grupie stosującej ENZ istotnie statystycznie rzadziej stosowano leczenie przeciwnowotworowe** w porównaniu do grupy otrzymującej PLC (analiza ogółem oraz większość analizowanych podgrup). Wyjątek stanowił sipuleucel-T i dichlorek radu-223, stosowany u zbliżonego odsetka chorych w grupie ENZ oraz PLC, w przypadku których nie wykazano istotnych różnic między grupami.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie kontrolnej. Odnotowano jednakże **istotną statystycznie i istotną klinicznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia powikłań kostnych po zastosowaniu ENZ** w porównaniu z grupą PLC, w tym dla podgrup chorych leczonych i nieleczonych bisfosfonianami lub denosumabem na początku badania. Ponadto, **w grupie badanej zaobserwowano znamienne statystycznie niższy odsetek chorych, u których wystąpiło pierwsze powikłanie kostne** ogółem oraz definiowane jako rozpoczęcie lub zmiana leczenia przeciwnowotworowego w celu leczenia bólu kostnego spowodowanego rakiem gruczołu krokowego.

**Znamienną statystycznie przewagę ENZ nad PLC odnotowano też w zakresie zmniejszania nasilenia bólu** według kwestionariusza BPI-SF (wynik ogółem i dla większości ocenianych domen) **oraz czasu do zwiększenia nasilenia bólu** (ocena według kwestionariusza FACT-P i BPI-SF).

### **ENZ względem AA – porównanie pośrednie**

Porównanie pośrednie ENZ względem AA wykonano na podstawie badań *PREVAIL* (ENZ vs PLC) oraz *COU-AA-302* (AA vs PLC).

W obu badaniach odnotowano nieznaczne rozbieżności w odniesieniu do czasu trwania leczenia, zarówno między grupami badanymi a grupami PLC, jak również między grupami

---

---

ENZ i AA (w badaniu *PREVAIL*, 16,6 mies. w grupie ENZ oraz 4,6 mies. w grupie PLC, w badaniu *COU-AA-302* – 13,80 mies. w grupie AA i 8,28 mies. w grupie PLC). Ponadto, nieznaczące niespójności zaobserwowano także w odniesieniu do okresu obserwacji (różnił się dla każdego z punktów końcowych). Biorąc pod uwagę powyższe, a także rozbieżność grup kontrolnych w zakresie przyjmowania kortykosteroidów (w badaniu *COU-AA-302* wszyscy chorzy stosowali prednizon (ewentualnie prednizolon), natomiast w badaniu *PREVAIL* ich stosowanie nie było konieczne, a dopuszczalne) oraz biorąc pod uwagę ogólną homogeniczność badań ocenioną jako średnią, **wyniki uzyskane w ramach niniejszego porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.**

Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów.

Analiza czasu przeżycia całkowitego w populacji ogółem i dla większości ocenianych podgrup nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami ENZ i AA. **Znamienne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w grupie ENZ w porównaniu do grupy kontrolnej zaobserwowano jedynie w podgrupie chorych w wieku  $\geq 75$  lat.** W opinii analityków różnicy tej nie uznano za istotną klinicznie.

Ocena jakości życia według kwestionariusza FACT-P nie wykazała znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątkiem była **ocena stanu emocjonalnego chorych, gdzie w grupie chorych leczonych ENZ uzyskano istotnie statystycznie lepszy wynik niż u chorych leczonych AA.** Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością ze względu na niewielkie rozbieżności w okresie obserwacji oraz z powodu różnic w wartościach za pomocą których oceniano jakość życia w poszczególnych badaniach, a także odczytania wyników w badaniu *COU-AA-302* z wykresu. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie zaobserwowano także w odniesieniu do czasu do pogorszenia jakości życia.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego oraz stężenia PSA była zbliżona w grupie ENZ oraz w grupie AA, jednakże **odnotowano istotną statystycznie różnicę w redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu ENZ w porównaniu z grupą AA.** W opinii analityków

---

różnice między grupami zostały uznane za klinicznie istotne<sup>59</sup>. Nie zaobserwowano natomiast różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA.

**W grupie stosującej ENZ istotnie statystycznie częściej niż w grupie AA odnotowano odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie kryteriów RECIST, jak i na podstawie stężenia PSA.**

**Enzalutamid istotnie statystycznie wydłużał także czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej. Znamienne statystycznie różnice wskazujące na korzyść ENZ zaobserwowano także w odniesieniu do częstości stosowania leczenia przeciwnowotworowego dla porównania pośredniego analizy ostatecznej badania *PREVAIL* i III analizy okresowej badania *COU-AA-302*. Istotne statystycznie różnice zaobserwowano także w podgrupie chorych leczonych kabazytakselem, gdzie znamienne statystycznie częściej lek ten podawano u chorych w grupie AA w porównaniu do grupy ENZ oraz w podgrupie chorych leczonych octanem abirateronu, który istotnie statystycznie częściej stosowany był w grupie ENZ niż AA, co należy uznać za oczywiste, biorąc pod uwagę brak uzasadnienia klinicznego dla ponownego włączenia leczenia za pomocą AA, u chorych, u których wystąpiła progresja po tego typu terapii. Chemioterapię cytotoksyczną stosowano znamienne statystycznie częściej w grupie AA niż ENZ.**

Istotnie statystycznie dłuższą medianę czasu do zwiększenia nasilenia największego i średniego bólu oraz bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym ocenianego za pomocą kwestionariusza BPI-SF stwierdzono w grupie AA w porównaniu z grupą ENZ.

### **ENZ względem AA – badania obserwacyjne**

Ocenę skuteczności ENZ względem terapii AA przeprowadzono na podstawie dwóch badań obserwacyjnych – *Salem 2017* oraz *Miyake 2016*.

Wykazano, iż **zgony występowały częściej w grupie stosującej AA niż ENZ**. Różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

---

<sup>59</sup> wartość HR 0,5 uznana za istotną klinicznie (rozdz. 3.8.2) mieści się w zakresie 95% CI uzyskanego wyniku: HR 0,58 (0,48; 0,72)

---

**W grupie ENZ 12- i 24- miesięczny czas przeżycia całkowitego był dłuższy niż w grupie AA, różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie.**

**W grupie badanej stwierdzono mniejsze obciążenie chorobą w porównaniu do grupy AA w odniesieniu do większości domen ocenianych w skali ESAS.** Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w przypadku większości domen.

Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia była zbliżona w obu grupach dla większości ocenianych domen skali ESAS. **Znamienne statystycznie różnice między grupami, wskazujące na korzyść grupy badanej odnotowano natomiast dla pogorszenia wyniku dotyczącego oceny lęku**, gdzie odsetek chorych w grupie ENZ wynosił 20,4%, a w grupie AA 43,2%. Powyższe wyniki należy jednak traktować z ostrożnością, ponieważ dane odczytano z wykresu, przez co obliczone odsetki mogą nie odpowiadać ściśle wartościom podanym w publikacji.

**Występowanie skrajnego zmęczenia ocenianego na podstawie skali ESAS wykazano u niższego odsetka chorych w grupie ENZ niż w grupie AA.** Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

**ENZ znamienne statystycznie wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA w porównaniu z grupą AA.** W grupie kontrolnej istotnie statystycznie częściej obserwowano też progresję choroby.

**Znamienne statystycznie różnicę wskazującą na korzyść grupy badanej zaobserwowano w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie stężenia PSA.**

**Po stwierdzeniu progresji choroby stosowanie docetakselu było istotnie statystycznie częstsze w grupie AA w porównaniu z grupą badaną.**

### **Uzupełniająca analiza skuteczności**

Analizę skuteczności ENZ względem AA przeprowadzono również na podstawie badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a*, w których chorzy stosowali terapię sekwencyjną ENZ lub AA, a następnie, po niepowodzeniu jednej z terapii, zmieniali leczenie na AA (chorzy uprzednio leczeni ENZ) lub ENZ (chorzy wcześniej stosujący AA). Ponieważ

---



---

wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki po I etapie leczenia, umożliwiające bezpośrednio porównanie ENZ względem AA w populacji chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie.

Za okres obserwacji w badaniach przyjęto czas wystąpienia progresji choroby, określony na podstawie PFS, po którym chorzy zmieniali terapię ENZ lub AA na leczenie II etapu.

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA oraz na podstawie badania radiograficznego był dłuższy w grupie AA niż w grupie ENZ. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

**Ponieważ horyzont czasowy punktu końcowego dotyczącego progresji choroby obejmował cały czas trwania badania, natomiast w niniejszej analizie uwzględniono wyniki tylko po I etapie leczenia, należy je traktować jako uzupełnienie do podstawowej analizy, z ograniczoną możliwością wnioskowania na ich podstawie.**

Odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie stężenia PSA wystąpiła u podobnego odsetka chorych w obu grupach. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic między grupami.

## 5.2. Ocena bezpieczeństwa

### ENZ względem PLC – badanie eksperymentalne

Analizując wyniki bezpieczeństwa należy zauważyć, że czas ekspozycji oraz okres obserwacji na ENZ i PLC różnił się znacznie między grupami (czas leczenia – odpowiednio 16,6 mies. oraz 4,6 mies.; okres obserwacji – odpowiednio 17,1 mies. i 5,4 mies.), co może wpłynąć na otrzymane wyniki – w dłuższym okresie raportowania mogło wystąpić stosunkowo więcej zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *PREVAIL*, pomimo dłuższego czasu raportowania w grupie ENZ, **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu**, poza podgrupą chorych <75. r.ż., gdzie zdarzenia te obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie badanej.

---

---

**Zgony zaistniałe w trakcie leczenia (niezależnie od przyczyny) wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach.** Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą ENZ i PLC. Biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji w grupie badanej, może to świadczyć na korzyść ENZ.

**Ciężkie działania niepożądane ogółem występowały u zbliżonej liczby chorych w grupie ENZ i PLC** (mniej niż 3%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie, mimo dłuższego czasu raportowania w grupie badanej.

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

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była nieznacznie wyższa w grupie stosującej ENZ w porównaniu do grupy przyjmującej PLC, jednak różnica między grupami była istotna statystycznie. W podgrupie chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych oraz w wieku poniżej lub co najmniej 75 lat nie odnotowano natomiast istotnej statystycznie różnicy między grupami.

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

Do zdarzeń niepożądanych występujących znamienne statystycznie częściej w grupie ENZ niż w grupie PLC zaliczono: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem (w tym zakażenie górnych dróg oddechowych), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem (w tym hiperglikemię 1. stopnia nasilenia), zaburzenia psychiczne ogółem (w tym bezsenność), zaburzenia układu nerwowego ogółem (w tym ból głowy i zaburzenia smaku), zaburzenia oka ogółem (w tym zaćma lub zabieg chirurgiczny związany z zaćmą  $\geq 3$ . stopnia nasilenia)

---

---

zaburzenia naczyniowe ogółem (także  $\geq 3$ . stopnia nasilenia; w tym nadciśnienie i uderzenia gorąca), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia żołądka i jelit ogółem (w tym zaparcie), ból pleców, ból stawów, krwimocz, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem (w tym astenia, zmęczenie ogółem i 1. stopnia nasilenia), zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych ogółem (w tym zmniejszenie masy ciała) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem (w tym upadek).

Z kolei, **w grupie PLC znamienne statystycznie częściej niż w grupie ENZ występowały ból kości, zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz  $\geq 3$ . stopnia nasilenia i wodonercze.**

W podgrupie chorych w wieku poniżej i  $\geq 75$  lat oraz z przerzutami do narządów wewnętrznych zdarzenia niepożądane ogółem i  $\geq 3$ . stopnia nasilenia występowały ze zbliżoną częstością jak w populacji ogólnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, za wyjątkiem podgrupy chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych, gdzie nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Istotnie statystycznie częściej obserwowano także zdarzenia niepożądane  $\geq 3$ . stopnia nasilenia w podgrupie chorych bez przerzutów do narządów wewnętrznych.

W przypadku poważnych **zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania oraz większości pozostałych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania**, w tym napadów padaczkowych, czyli głównie wymienianego zagrożenia związanego ze stosowaniem ENZ, **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami** (analiza ogółem oraz w podgrupach). Wyjątek stanowiły wtórne nowotwory skóry, zaburzenia umysłowe, ból głowy, zespół niespokojnych nóg, uderzenia gorąca wraz z zaczerwienieniem twarzy, nadciśnienie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, nadciśnienie ogółem, w tym  $\geq 3$ . stopnia nasilenia, ginekomastia, zmęczenie oraz zdarzenia określane terminami pokrewnymi, upadek, złamania ogółem, patologiczne i niepatologiczne, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ENZ. W podgrupach chorych znamienne statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie PLC obserwowano natomiast złamania (chorzy w wieku  $< 75$  lat i  $\geq 75$  lat), zaburzenia serca (chorzy w wieku  $\geq 75$  lat) oraz nadciśnienie (chorzy bez lub z przerzutami do narządów wewnętrznych).

---

---

**Należy podkreślić, że ze względu na znacznie dłuższy okres monitorowania zdarzeń w grupie ENZ niż w grupie PLC, oraz biorąc pod uwagę w większości porównywalny odsetek zdarzeń w obu grupach, można przypuszczać, że ENZ cechuje się podobnym lub korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż PLC.**

### **ENZ względem AA – porównanie pośrednie**

Porównanie pośrednie ENZ względem AA wykonano na podstawie badań *PREVAIL* (ENZ vs PLC) oraz *COU-AA-302* (AA vs PLC).

Podobnie jak wyniki porównania pośredniego dla analizy skuteczności, tak też **wyniki uzyskane w ramach niniejszego porównania pośredniego bezpieczeństwa należy traktować z ostrożnością ze względu na wymienione wcześniej ograniczenia analizy.**

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między ENZ i AA w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu ogółem i spowodowanych progresją choroby. W obu grupach odnotowano je u niskiego odsetka chorych.

Podobnie, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ogółem.

**Działania niepożądane ogółem obserwowano znamienne statystycznie częściej w grupie AA niż u chorych stosujących ENZ.**

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem i w większości ocenianych kategorii występowały u podobnego odsetka chorych w obu grupach, nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiły **ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem oraz krwimocz, istotnie statystycznie częściej występujące w grupie AA niż ENZ.**

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem i dla większości poszczególnych kategorii różnice między grupami nie były znamienne statystycznie, **poza uderzeniami gorąca, dla których odnotowano niższy odsetek występowania w grupie ENZ** oraz bólem kości, gdzie zaobserwowano lepsze wyniki w grupie AA.

---

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ENZ były nudności, zaparcie, ból pleców, ból stawów i zmęczenie, natomiast w grupie AA były to uderzenia gorąca, nudności, zaparcia, biegunka, ból stawów, ból pleców oraz zmęczenie.

W przypadku zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, **statystycznie istotne różnice między grupami wskazujące na korzyść ENZ zaobserwowano w odniesieniu do występowania podwyższonej aktywności AIAT, w tym  $\geq 3$ . stopnia nasilenia**, natomiast korzystniejsze wyniki dla AA zaobserwowano dla nadciśnienia  $\geq 3$ . stopnia nasilenia.

### **ENZ względem AA – badania obserwacyjne**

Na podstawie badania *Miyake 2016*, wykazano, że najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie ENZ były zmęczenie i utrata łaknienia, natomiast w grupie AA najczęściej obserwowano zmęczenie i hepatotoksyczność.

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia ogółem, zmniejszenia łaknienia oraz występowania zmęczenia różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść AA.

## **5.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Dokument PBRER/PSUR dla enzalutamidu [REDACTED]

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 zawarte w ChPL Xtandi™ i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności w przypadku leczenia chorych z napadami padaczkowymi lub z ryzykiem ich wystąpienia. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: ból głowy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, astenię

---

i zmęczenie, a więc obejmowały te same działania, które odnotowano we włączonych do analizy badaniach.

Profil bezpieczeństwa enzalutamidu przedstawiony w ADRReports jest spójny z profilem uzyskanym w wyniku analizy danych pochodzących z badań klinicznych. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy), zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń żołądka i jelit, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

## 5.4. Wnioski

Analiza skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu wykazała znamienne przewagę ENZ dla kluczowych efektów zdrowotnych. W porównaniu z AA, terapia enzalutamidem istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu (rPFS oraz PSA PFS), wydłuża czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, a także wpływa korzystnie na stan emocjonalny chorych. W trakcie stosowania ENZ obserwuje się także wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie niż podczas terapii AA.

Analiza profilu bezpieczeństwa enzalutamidu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z octanem abirateronu jest porównywalna, natomiast działania niepożądane obserwować można częściej w grupie stosującej AA. Każda z terapii charakteryzuje się specyficznym dla danej substancji rodzajem zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania ENZ i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie enzalutamidu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana.

---

---

## 6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności enzalutamidu względem octanu abirateronu w odniesieniu do redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (rPFS oraz PSA PFS), wydłużenia czasu do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej, a także wpływu na stan emocjonalny chorych. W trakcie stosowania ENZ obserwuje się także wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie niż podczas terapii AA. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanej interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa enzalutamidu jest korzystniejszy niż AA.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż istotnie klinicznie punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności, tj. częstość występowania zgonów, czas przeżycia całkowitego, ocena jakości życia, mają wagę krytyczną, natomiast pozostałe punkty końcowe – wysoką, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki. W analizie bezpieczeństwa wagę punktów końcowych określono jako krytyczną, ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku. Jakość wyników porównania ENZ względem PLC uznano za wysoką, natomiast jakość wyników uzyskanych w wyniku porównania pośredniego ENZ względem AA oceniono jako średnią lub niską, szczegółowa ocena znajduje się w rozdziale 3.8.4.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Pewnym ograniczeniem jest analizowanie wyników dla porównania ENZ względem AA jedynie na podstawie porównania pośredniego, którego jakość jest niższa niż porównania bezpośredniego. Należy mieć na uwadze, że homogeniczność badań uznano za średnią, przez co wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka. W raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne przeprowadzone na dużej i różnorodnej populacji chorych. Dodatkowo, analiza została uzupełniona o wyniki badań obserwacyjnych bezpośrednio porównujących ENZ i AA oraz o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ENZ, które pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach RCT, co pozwala

---

wnioskować o ich wysokiej wiarygodności. Zarówno w badaniu *PREVAL*, jak również *COU-AA-302* nie wskazano bezpośrednio, iż niestosowanie wcześniej chemioterapii wynikało z faktu braku wskazań klinicznych. W publikacji *EMA 2012* podkreślono jednak, iż wskazaniem do chemioterapii, przede wszystkim z zastosowaniem docetakselu, jest stwierdzona progresja kliniczna i radiologiczna, natomiast chorzy bezobjawowi nie są poddawani tego typu terapii. Ponadto, zagraniczne wytyczne kliniczne zalecają wdrożenie terapii ENZ u chorych na mCRPC bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu z obecnością lub brakiem przerzutów do narządów wewnętrznych. W związku z powyższym należy stwierdzić, iż uwzględniona w badaniach populacja odpowiadała populacji chorych, u których nie jest jeszcze klinicznie wskazane zastosowanie chemioterapii. Jednakże, w odniesieniu do kryteriów włączenia zawartych we wnioskowym Programie lekowym odnotowo nieznaczne rozbieżności w stosunku do populacji biorącej udział w badaniu *PREVAIL*. W badaniu, odpowiednio 33,0% i 30,8% chorych z grupy ENZ i PLC miało 1. stopień sprawności w skali ECOG, natomiast Program lekowy dopuszcza włączenie chorych tylko z 0. stopniem. Ponadto, w kryteriach włączenia do Programu lekowego, stopień złośliwości wg sumy Gleasona miał wynosić <8 punktów, natomiast w badaniu wynik ten w momencie diagnozy wynosił ≥8 punktów u 50,6% chorych z grupy badanej i 52,4% chorych z grupy kontrolnej. Biorąc pod uwagę, iż populacja biorąca udział w badaniu była bardziej obciążona chorobą, można wnioskować, że w praktyce klinicznej można będzie spodziewać się uzyskania jeszcze lepszych wyników leczenia. Należy także podkreślić, iż pod względem ww. ograniczeń w odniesieniu do Programu lekowego, charakterystyka chorych w badaniach *PREVAIL*

i *COU-AA-302* była bardzo zbliżona. Ponadto, pozytywna rekomendacja prezesa AOTMiT (a następnie pozytywna decyzja refundacyjna) dla AA w populacji, która jest niemal identyczna jak wnioskowana dla ENZ, została wydana w opraciu o wyniki badania *COU-AA-302*, w którym charakterystyka chorych była bardzo zbliżona do tych uczestniczących w badaniach *PREVAIL*. Należy mieć na uwadze, iż Program lekowy ma na celu wyodrębnienie wyselekcjonowanej grupy chorych, natomiast włączone do analizy badanie *PREVAIL* stanowi najlepsze dostępne źródło dowodów naukowych dotyczących zastosowania ENZ w populacji najbardziej odpowiadającej populacji docelowej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 7 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Badania *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*, włączone do niniejszej analizy, zostały także uwzględnione w odnalezionych



przeeglądach systematycznych. W przeglądzie *Zhang 2017* wykonano porównanie pośrednie ENZ vs AA. Wykazano wyższość ENZ nad AA w odniesieniu do czasu do progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA oraz na podstawie badania radiograficznego, a także odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie stężenia PSA. Autorzy przeglądu wskazują jednocześnie na brak istotnej statystycznie różnicy w OS między analizowanymi terapiami. Stosowanie ENZ i AA wiązało się ponadto z wystąpieniem działań/zdarzeń niepożądanych o łagodnym nasileniu i możliwością kontynuacji leczenia bez konieczności dostosowywania dawek leków.

W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych odnaleziono dwa badania trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych. Pierwsze z nich, to badanie RCT, przeprowadzone w podobnej do uczestniczącej w badaniu *PREVAIL* populacji chorych z Chin, Tajwanu, Hong Kongu oraz Korei Południowej, w którym ENZ porównywano z PLC. Drugie badanie (*AQUARIUS*) jest badaniem obserwacyjnym, kohortowym, w którym porównywano ENZ względem AA. Wyniki tego badania mogą przyczynić się do zwiększenia źródeł wiarygodnych informacji na temat skuteczności praktycznej (m.in. jakości życia chorych) na mCRPC stosujących analizowane terapie. Biorąc pod uwagę, że wyniki analizy klinicznej były spójne dla opublikowanych w pełnych tekstach badań eksperymentalnych i obserwacyjnych włączonych do analizy, można się spodziewać, że wyniki dla badań odnalezionych w rejestrach będą zbliżone. Uwzględniając te dane wydaje się być zasadnym określenie ryzyka błędu publikacji (ang. *publication bias*) na poziomie niskim.

Przeprowadzenie porównania pośredniego ENZ względem AA było możliwe dzięki badaniom *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*, wykorzystując wspólną referencję – placebo. Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione. Różniły się jedynie pod względem odmiennych parametrów zastosowanych w celu stratyfikacji chorych i liczby ośrodków badawczych. Ich homogeniczność oceniono ogółem jako średnią.

W obu badaniach odnotowano nieznaczne rozbieżności w odniesieniu do czasu trwania leczenia, zarówno między grupami badanymi a grupami kontrolnymi, jak również między grupami ENZ i AA (w badaniu *PREVAIL*, 16,6 mies. w grupie ENZ oraz 4,6 mies. w grupie PLC, w badaniu *COU-AA-302* – 13,80 mies. w grupie AA i 8,28 mies. w grupie PLC). Może to tłumaczyć ewentualne rozbieżności między wynikami w grupach kontrolnych w badaniu *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Ponadto, nieznaczne niespójności zaobserwowano także w odniesieniu do okresu obserwacji (różnił się dla każdego z punktów końcowych). Biorąc

pod uwagę powyższe, odstąpiono od obliczania parametrów NNT i NNH, a wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością.

W obu grupach chorzy dodatkowo stosowali terapię obniżającą poziom androgenów, tj. ADT. W badaniach dopuszczono także m.in. stosowanie bisfosfonianów, transfuzji krwi, czynników wzrostu, czy standardowej terapii sterydami. W związku z tym, że chorzy mogli stosować leczenie wspomagające uznano, że w badaniu *PREVAIL* chorzy w grupie PLC w rzeczywistości stosowali BSC. Natomiast chorzy w grupie ENZ mogli w rzeczywistości stosować ENZ+BSC. Z kolei, w badaniu *COU-AA-302* chorzy, oprócz octanu abirateronu i BSC, stosowali jednocześnie prednizon lub prednizolon, w związku z czym interwencję badaną w rzeczywistości stanowiło leczenie AA+PRED+BSC. Dla uproszczenia przyjęto nazewnictwo: ENZ vs PLC i AA vs PLC.

W trakcie wyszukiwania rekomendacji finansowych dla enzalutamidu, odnaleziono dokument *NICE*<sup>60</sup> 2016 [21, 22], w którym uwzględniono porównanie pośrednie ENZ z AA na podstawie uwzględnionych w niniejszej analizie badań *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*. Porównanie to miało charakter uzupełniający, gdyż właściwym komparatorem w analizie był BSC. Octan abirateronu, mimo że stosowany wówczas w praktyce klinicznej (w ramach *Cancer Drugs Fund*), do kwietnia 2016 r. miał zostać usunięty z finansowania przez *Cancer Drugs Fund*. Z tego powodu AA nie mógł zostać uznany za odpowiedni komparator dla ENZ. W odnalezionym dokumencie, porównanie pośrednie wykonano dla następujących punktów końcowych: OS, rPFS, czas do wystąpienia progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA, czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego oraz odpowiedzi na leczenie. Wykorzystane daty odcięcia to czerwiec 2014 r. dla OS oraz wrzesień 2013 r. dla PFS w badaniu *PREVAIL* oraz maj 2012 r. (III analiza okresowa) w badaniu *COU-AA-302*. W niniejszym dokumencie porównanie pośrednie wykonano dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a także dla dat odcięcia przedstawionych w dokumencie *NICE 2016*, tzn. czasu obejmującego okres, gdy chorzy z grupy PLC przeszli do grup badanych (167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (data odcięcia: czerwiec 2014 r.) oraz 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA (data odcięcia: maj 2012 r.)), co mogło wpłynąć na wyniki badania.

---

<sup>60</sup> ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

---

Według wnioskodawcy, lepszym parametrem niż PFS w badaniu *PREVAIL*, do oceny progresji choroby w praktyce klinicznej w Wielkiej Brytanii, jest TTD (ang. *time to treatment discontinuation*), definiowany jako czas od randomizacji do zaprzestania terapii badanym lekiem. W odniesieniu do niniejszej analizy, porównanie pośrednie wykonane na podstawie TTD zamiast PFS byłoby obciążone dużym błędem, gdyż w badaniu *COU-AA-302* nie podano wartości TTD, można by jedynie przypuszczać iż różnice między rPFS i TTD byłyby niewielkie. Ponadto, zgodnie z opinią NICE, dodatkowym ograniczeniem analizy TTD dla punktu odcięcia – czerwiec 2014 r. jest zniesienie zaślepienia badania *PREVAIL* w grudniu 2013 r., które mogło wpłynąć na decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu terapii.

Uzyskane wyniki były zbieżne z otrzymanymi w niniejszym dokumencie. Wykazano, że terapia ENZ jest związana z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby ocenianej na podstawie badania radiograficznego oraz stężenia PSA oraz wydłuża czas do rozpoczęcia terapii cytotoksycznej. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do OS. Istotnie statystycznie korzyści ze stosowania ENZ zaobserwowano także w odniesieniu do całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie. W dokumencie NICE różnic między grupami nie wykazano także w stosunku do oceny progresji choroby, natomiast w niniejszej analizie różnice między grupami wskazywały na istotnie statystyczną korzyść AA. Przyczyną tych rozbieżności może być fakt, iż dla tego punktu końcowego nie wykorzystano daty odcięcia dla III analizy okresowej badania *COU-AA-302*, tylko dla krótszego okresu obserwacji, gdyż wyniki dla III analizy okresowej badania *COU-AA-302* pozyskano z abstraktu konferencyjnego, których nie włączano do niniejszej analizy.

Jak wspomniano powyżej, ze względu na zniesienie zaślepienia w badaniu *PREVAIL*, wyniki uzyskane dla okresu obserwacji równego 31 mies. (data odcięcia 01.06.2014 r.) należy traktować z ostrożnością. W badaniu *COU-AA-302* w trakcie trwania badania także nastąpiło zniesienie zaślepienia, natomiast biorąc pod uwagę, iż niewielka liczba chorych przeszła z grupy placebo do grupy badanej (3 chorych), można przyjąć że zniesienie zaślepienia badania miało niewielki wpływ na wyniki otrzymane w ramach III analizy okresowej.

Co istotne, chorzy uczestniczący w badaniach *PREVAIL* oraz *COU-AA-302*, po wystąpieniu progresji choroby, stosowali leczenie przeciwnowotworowe, w tym chemioterapię cytotoksyczną. Biorąc pod uwagę, iż badanie *COU-AA-302* rozpoczęto 18 mies. przed badaniem *PREVAIL*, a ostatni włączony do badania chory został zrandomizowany co najmniej 2 lata wcześniej niż ostatni chory włączony do badania *PREVAIL*, można uznać, iż

---

dla chorych z badania *PREVAIL* dostępna była większa liczba terapii przeciwnowotworowych. Stosowanie leczenia przeciwnowotworowego po progresji choroby może mieć wpływ na punkty końcowe, dla których ostatni pomiar miał miejsce po wystąpieniu progresji choroby. Należy jednak mieć na uwadze, że w grupie ENZ i AA terapia ta stosowana była istotnie statystycznie rzadziej i później niż w grupie PLC, w związku z czym dodanie dodatkowych terapii nie faworyzuje wyników dla ocenianych interwencji. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż badania *PREVAIL* i *COU-AA-302* są badaniami międzynarodowymi, przez co standardy leczenia przeciwnowotworowego stosowanego po niepowodzeniu terapii ENZ/AA mogą nie odpowiadać ściśle warunkom polskim. Jednakże biorąc pod uwagę niski odsetek chorych stosujących terapie obecnie nier refundowane w Polsce, jak sipuleucel-T (od 1,2% do 6,0% chorych), czy kabazytaksel (maksymalnie 17,6% chorych z grupy PLC), można uznać, że nie jest to duże ograniczenie analizy.

Kolejnym ograniczeniem analizy, na które zwrócono również uwagę w dokumencie *NICE 2016*, jest różnica dotycząca stosowania kortykosteroidów w grupach kontrolnych. W badaniu *COU-AA-302* przyjmowało je 100% chorych, podczas gdy w badaniu *PREVAIL* stosowało je 30% chorych w trakcie trwania badania oraz 4% chorych na początku badania. Przyczyną tych rozbieżności, jest konieczność stosowania octanu abirateronu z prednizonem lub prednizolonem, co nie jest konieczne w przypadku enzalutamidu (kortykosteroidy stanowiły tam leczenie wspomagające). Nie jest wiadome, czy stosowanie kortykosteroidów podczas terapii AA przynosi jakiegokolwiek dodatkowe korzyści w odniesieniu do skuteczności terapii (prednizon/prednizolon stosowane są łącznie z AA w celu kontroli stężenia mineralokortykosteroidów). Istnieją jednak dowody na to, że podanie kortykosteroidów w monoterapii może mieć wpływ na niektóre punkty końcowe, takie jak progresja choroby lub obciążenie jej objawami. Nie można także wykluczyć wpływu na OS. W związku z tym ekspozycja na kortykosteroidy u wszystkich chorych w ramieniu kontrolnym badania *COU-AA-302* może zaniżać korzyść terapeutyczną octanu abirateronu w stosunku do placebo. Możliwością zniesienia tego ograniczenia byłoby dostosowanie porównania pośredniego o możliwy efekt terapeutyczny kortykosteroidów podawanych w monoterapii. Aktualne dane nie pozwalają jednak na ilościowe określenie wpływu kortykosteroidów u chorych na mCRPC nieleczonych uprzednio chemoterapeutycznie. Ponadto, w dokumencie *NICE 2016* zwrócono uwagę na te rozbieżności między grupami, jednak stwierdzono, że nie jest spodziewanym aby opublikowane w przyszłości wyniki porównania bezpośredniego dały dokładniejsze rezultaty.

Badana populacja z badań *PREVAIL* i *COU-AA-302* była porównywalna. Zastosowano podobne kryteria włączenia, oba badania obejmowały chorych bezobjawowych lub z łagodnymi objawami z mCRPC, u których chemioterapia nie jest jeszcze wskazana klinicznie. Pomimo podobieństw, odnotowano nieznaczne różnice m.in. w liczbie chorych z przerzutami (do badania *COU-AA-302* włączano chorych z przerzutami innymi niż przerzuty do wątroby lub narządów wewnętrznych, natomiast w badaniu *PREVAIL* uwzględniono podgrupę chorych z tego typu przerzutami (stanowili łącznie 11,9% chorych)), czy wartościach stężenia PSA w grupach badanych. Ponadto, stosowana terapia paliatywna różniła się nieco między grupami – w badaniu *PREVAIL* dopuszczano stosowanie radioterapii paliatywnej, która była zabroniona w badaniu *COU-AA-302*.

Skuteczność i bezpieczeństwo eksperymentalne enzalutamidu potwierdzają także wyniki badań obserwacyjnych. Włączone do analizy publikacje obejmowały m.in. badania dotyczące terapii sekwencyjnej, tzn. stosowania w I etapie badania ENZ lub AA, a następnie, po niepowodzeniu terapii, zmiany leczenia na AA (chorzy uprzednio leczeni ENZ) lub ENZ (chorzy wcześniej stosujący AA). W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla I etapu leczenia, gdyż wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego. Podobnie jak w badaniach eksperymentalnych, w przypadku analizy badań obserwacyjnych także odstąpiono obliczania parametrów NNT i NNH, ze względu na zidentyfikowane rozbieżności w czasie terapii w grupach badanych i kontrolnych, czy brak informacji na temat czasu trwania terapii. Ograniczeniem włączonych badań może być także nieznaczna rozbieżność populacji chorych w badaniach pod względem oceny sprawności w skali ECOG, czy stopnia złośliwości wg sumy Gleasona, w stosunku do populacji wnioskowanej w Programie lekowym, czy brak informacji na temat leczenia wspomagającego stosowanego przez chorych, czy – w przypadku badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* i *Miyake 2016a* – brak danych na temat dawek leków stosowanych przez chorych w badaniu i stosowania prednizonu w grupie AA. Należy jednak zwrócić uwagę, iż autorzy ww. publikacji zamieścili informacje, iż terapia odbywała się zgodnie ze standardowym schematem terapeutycznym (badanie *Matsubara 2017*) lub rutynową praktyką kliniczną (badanie *Miyake 2016a*). Ponadto badania przeprowadzone były w placówkach szpitalnych (badania *Matsubara 2017*, *Terada 2017*), w związku z czym jest wysoce prawdopodobne, iż były to dawki odpowiadające tym określonym dla ENZ i AA w niniejszej analizie, a terapia była zgodna z wytycznymi i zaleceniami ChPL. Podobnie jak w badaniach eksperymentalnych, uzyskane wyniki z badań obserwacyjnych wskazują na

przewagę ENZ nad AA w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czy odpowiedzi na leczenie. Analiza skuteczności praktycznej również związana jest z pewnymi ograniczeniami, jak ocena PFS w większości tylko na podstawie stężenia PSA, czy mniejsza liczba chorych biorących udział w badaniach obserwacyjnych niż w badaniach *PREVAIL* i *COU-AA-302*. Ponadto, otrzymane wyniki z badań *Matsubara 2017*, *Terada 2017* oraz *Miyake 2016a*, dla których przedstawiono rezultaty tylko dla I etapu leczenia sekwencyjnego należy traktować jako uzupełnienie analizy skuteczności, gdyż wnioskowanie na ich podstawie jest mocno ograniczone (np. ze względu na fakt, iż horyzont czasowy punktu końcowego dotyczącego progresji choroby obejmował cały czas trwania badania oraz iż przyjęty czas raportowania dla I etapu terapii sekwencyjnej odpowiada okresowi do momentu wystąpienia progresji choroby i zmiany terapii na leczenie II etapu).

Należy zwrócić uwagę, że nie w każdym państwie ENZ i AA są refundowane we wnioskowanym wskazaniu (np. ENZ w Polsce), co ogranicza możliwość ich zastosowania. Łatwiej uzyskać chorym dostęp do tych terapii w ramach eksperymentalnych badań klinicznych. Ponadto, są to technologie stosunkowo nowe (na terenie Unii Europejskiej, produkt leczniczy Xtandi™ uzyskał dopuszczenie do obrotu w 2013 r., natomiast produkt leczniczy Zytiga® w 2011 r.), co także ogranicza możliwość odnalezienia badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej, szczególnie, że terapie te powinny być oceniane w stosunkowo długim horyzoncie czasowym. W związku z powyższym, mimo ograniczeń zidentyfikowanych w odnalezionych badaniach obserwacyjnych, stanowią one najlepsze dostępne źródło informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej ENZ w populacji docelowej.

Ocena bezpieczeństwa oceniona w analizie głównej jest zgodna z informacjami odnalezionymi w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, na stronach EMA, FDA i ADRReports oraz przedstawionymi w ChPL Xtandi™. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: ból głowy, uderzenia gorąca, nadciśnienie, astenię i zmęczenie, a więc obejmowały te same działania, które odnotowano we włączonych do analizy badaniach. Odnośnie profilu bezpieczeństwa ENZ i AA, należy także podkreślić, iż podczas leczenia AA należy także stosować prednizon/prednizolon, co jest związane nie tylko z możliwością wystąpienia działań niepożądanych związanych z samym octanem abirateronu, lecz także spowodowanych stosowaniem glikokortykosteroidów.

---

W dokumentach PSUR odnaleziono informację na temat aktualizacji ChPL Xtandi™ pod kątem ostatecznych wyników badania *UPWARD*. Jest to jednoramienne, wieloośrodkowe badanie postmarketingowe, którego celem jest ocena bezpieczeństwa stosowania ENZ w populacji chorych na mCRPC, u których występuje zwiększone ryzyko napadów padaczkowych. Biorąc pod uwagę, iż populacja docelowa nie jest zawężona do grupy chorych z epizodami drgawek, można stwierdzić, że opublikowanie najnowszych wyników z badania *UPWARD* nie wpłynie na wnioski przedstawione w ramach niniejszej analizy.

W trakcie przeszukiwania baz informacji medycznych odnaleziono także publikację do badania *ENABLE* (publikacja *Izumi 2017* [14]), stanowiącą protokół do trwającego wieloośrodkowego, randomizowanego badania fazy III (zakończenie rekrutacji chorych do badania zaplanowano na kwiecień 2017 r., w związku z czym można założyć, iż do badania włączono już wszystkich chorych lub nastąpi to do końca roku), w którym skuteczność terapii enzalutamidem jest bezpośrednio porównywana z leczeniem octanem abirateronu w populacji chorych na CRPC nieleczonych wcześniej chemioterapeutycznie z Azji. Jego zakończenie planowane jest na październik 2019 r. Nie znana jest natomiast liczba chorych z przerzutami, którzy zostaną włączeni do badania, przez co nie możliwe jest określenie jak w przyszłości wyniki z badania *ENABLE* będzie można odnieść do wnioskowanej populacji docelowej.

Możliwość zastosowania terapii hormonalnej o wysokim poziomie skuteczności i bezpieczeństwa stanowi obecnie niezaspokojoną potrzebę chorych na mCRPC. Enzalutamid, będący lekiem hormonalnym nowej generacji, stanowi opcję terapeutyczną, która jest w stanie zaspokoić potrzeby chorych. Na podstawie niniejszej analizy można wnioskować, że enzalutamid jest wartościową opcją terapeutyczną w populacji chorych na mCRPC mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie wskazana. Wykazano jego skuteczność dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych, ponadto charakteryzuje go korzystny profil bezpieczeństwa. Istotnym jest fakt, iż ze względu na mechanizm działania leku podczas jego stosowania, rzadko występują uciążliwe dla chorych zdarzenia niepożądane typowe dla chemioterapii. Podczas stosowania ENZ podawanie steroidów nie jest obligatoryjne (co jest szczególnie istotne dla chorych, u których ich stosowanie jest przeciwwskazane), a doustna droga podania leku, niezależnie od posiłku (w przeciwieństwie do octanu abirateronu, którego stosowanie jest uzależnione od

---

---

pory spożywania pokarmów) jest wygodna dla chorego. Ponadto, ENZ może być stosowany u chorych z dysfunkcją wątroby, co jest przeciwwskazane w przypadku octanu abirateronu.

---



## 7. Załączniki

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

Tabela 69.

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

| Tytuł                                                                                                                                                                                                                                                                         | Numer identyfikacyjny | Status                                                      | Sponsor                             | Metodyka                                      | Cel                                                                                                                                                                                                                                     | Data rozpoczęcia | Data zakończenia                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>National Institutes of Health</i>                                                                                                                                                                                                                                          |                       |                                                             |                                     |                                               |                                                                                                                                                                                                                                         |                  |                                                                                             |
| Asian Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Subjects With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy                              | NCT02294461           | Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych | Astellas Pharma Inc.                | Badanie RCT, podwójnie zaślepione             | Owena wpływu ENZ na czas do wystąpienia progresji choroby ocenianej na podstawie stężenia PSA względem PLC u chorych na mCRPC bez objawów lub z łagodnymi objawami po niepowodzeniu terapii ADT, u których nie stosowano chemioterapii. | Kwiecień 2014    | Wrzesień 2015 (planowana data uzyskania wyników dla pierwszorzędowych punktów końcowych)    |
| Prospective Multi-country Observational Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Patient-reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients (AQUARIUS) | NCT02813408           | Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych | Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium | Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe | Ocena wpływu ENZ oraz AA na jakość życia zależną od stanu zdrowia, zmęczenie, ból, funkcje poznawcze oraz zużycie zasobów medycznych u chorych na mCRPC.                                                                                | Maj 2016         | Październik 2017 (planowana data uzyskania wyników dla pierwszorzędowych punktów końcowych) |

Data ostatniego wyszukiwania: 30.10.2017 r.

## 7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 7.2.1. I i II etap

Tabela 70.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

| Nr | Zapytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| #1 | prostate* OR prostatic*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 203 536                            | 16 218                                         | 261 178                                |
| #2 | cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinom*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3 688 720                          | 150 286                                        | 3 582 538                              |
| #3 | enzalutamide OR xtandi OR MDV3100 OR "MDV 3100" OR "MDV-3100"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1 134                              | 260                                            | 2 881**                                |
| #4 | #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1 091                              | 244*                                           | 2 648                                  |
| #5 | random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" | 13 078 890                         | n/d                                            | 13 815 282***                          |
| #6 | #4 AND #5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 773                                | n/d                                            | 1 990                                  |

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (231), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 13 (Cochrane Reviews 2, Other Reviews 2, Methods Studies 0, Technology Assessments 9, Economic Evaluations 0)

\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

\*\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 30.10.2017 r.

### 7.2.2. III etap

Tabela 71.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap

| Nr | Zapytanie               | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|----|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| #1 | prostate* OR prostatic* | 203 536                            | 16 218                                         | 261 178                                |

| Nr | Zapytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Wynik w bazie Medline [All Fields] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] | Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw] |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|
| #2 | cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinom*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3 688 720                          | 150 286                                        | 3 582 538                              |
| #3 | "abiraterone acetate" OR zytiga OR abretone OR abiratas OR abirapro OR CB7630 OR "CB 7630" OR "CB-7630"                                                                                                                                                                                                                                                                    | 673                                | 194                                            | 1 614**                                |
| #4 | #1 AND #2 AND #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 635                                | 185*                                           | 1 437                                  |
| #5 | random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* | 13 061 681                         | n/d                                            | 13 793 948***                          |
| #6 | #4 AND #5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 492                                | n/d                                            | 1 175                                  |

\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (175), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 10 (Cochrane Reviews 1, Other Reviews 1, Methods Studies 0, Technology Assessments 8, Economic Evaluations 0)

\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

\*\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 30.10.2017 r.

### 7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 72.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

| Baza                                                                                                                                      | Strategia              | Wynik |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|
| I etap                                                                                                                                    |                        |       |
| <b>CRD</b><br>(Centre for Reviews and Dissemination)<br><a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a> | enzalutamide OR Xtandi | 13    |
| II etap                                                                                                                                   |                        |       |
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>                              | enzalutamide OR Xtandi | 419   |

| Baza                                                                                                                                                                               | Strategia              | Wynik |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|
| <b>ADRReports</b><br>(Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)<br><a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a> | enzalutamide OR Xtandi | 2     |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>                                                        | enzalutamide OR Xtandi | 44    |
| <b>The U.S. National Institutes of Health*</b><br><a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>                                                               | enzalutamide OR Xtandi | 162   |
| <b>EU Clinical Trials Register</b><br><a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>                                                             | enzalutamide OR Xtandi | 58    |
| <b>URPLWMIPB**</b><br>(Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)<br><a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>       | enzalutamid OR Xtandi  | 0     |
| <b>III etap</b>                                                                                                                                                                    |                        |       |
| <b>EMA</b><br>(European Medicines Agency)<br><a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>                                                                       | abiraterone OR Zytiga  | 375   |
| <b>FDA</b><br>(Food and Drug Administration)<br><a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>                                                        | abiraterone OR Zytiga  | 49    |

\*użyto ograniczenia dotyczącego analizowanej choroby: rak gruczołu krokowego (ang. *prostate cancer*)

\*\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 30.10.2017 r. (za wyjątkiem III etapu: 01.12.2017 r.)

## 7.4. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 73.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

| Domena* |                                                                                                                                               | Publikacja                         |                       |                   |                      |                       |                     |                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|
|         |                                                                                                                                               | Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**     |                       |                   |                      |                       |                     |                             |
|         |                                                                                                                                               | <i>de Nunzio 2017<sup>61</sup></i> | <i>Poorthuis 2017</i> | <i>Zhang 2017</i> | <i>Roviello 2016</i> | <i>Roviello 2016a</i> | <i>Ramadan 2015</i> | <i>Hoffman-Censits 2014</i> |
| 1.      | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?                                                       | NIE                                | TAK                   | NIE               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 2.      | Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu? | NIE                                | TAK                   | NIE               | NIE                  | NIE                   | NIE                 | NIE                         |
| 3.      | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?                                            | NIE                                | TAK                   | NIE               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 4.      | Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?                                                                                           | TAK                                | TAK                   | TAK               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 5.      | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                   | TAK                                | TAK                   | TAK               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |

<sup>61</sup> mimo, że autorzy publikacji podali informacje, iż zastosowano metodykę PRISMA, w publikacji nie przedstawiono szczegółowych informacji, które z punktów z listy kontrolnej PRISMA zostały spełnione w badaniu

| Domena* |                                                                                                                                                                                                           | Publikacja                         |                       |                   |                      |                       |                     |                             |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|
|         |                                                                                                                                                                                                           | Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**     |                       |                   |                      |                       |                     |                             |
|         |                                                                                                                                                                                                           | <i>de Nunzio 2017<sup>61</sup></i> | <i>Poorthuis 2017</i> | <i>Zhang 2017</i> | <i>Roviello 2016</i> | <i>Roviello 2016a</i> | <i>Ramadan 2015</i> | <i>Hoffman-Censits 2014</i> |
| 6.      | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                                                                                 | NIE                                | TAK                   | TAK               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 7.      | Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?                                                                                                                               | NIE                                | TAK                   | NIE               | NIE                  | NIE                   | NIE                 | NIE                         |
| 8.      | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?                                                                                                                | NIE                                | TAK                   | TAK               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 9.      | Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?                                                 | NIE                                | TAK                   | NIE               | NIE                  | NIE                   | NIE                 | NIE                         |
| 10.     | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?                                                                                                                           | NIE                                | TAK                   | NIE               | NIE                  | NIE                   | NIE                 | NIE                         |
| 11.     | Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)                                                                                   | N/D                                | N/D                   | N/D               | TAK                  | TAK                   | N/D                 | N/D                         |
| 12.     | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | N/D                                | N/D                   | N/D               | NIE                  | NIE                   | N/D                 | N/D                         |

| Domena*                          |                                                                                                                                                                                                   | Publikacja                         |                       |                   |                      |                       |                     |                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------|
|                                  |                                                                                                                                                                                                   | Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE**     |                       |                   |                      |                       |                     |                             |
|                                  |                                                                                                                                                                                                   | <i>de Nunzio 2017<sup>61</sup></i> | <i>Poorthuis 2017</i> | <i>Zhang 2017</i> | <i>Roviello 2016</i> | <i>Roviello 2016a</i> | <i>Ramadan 2015</i> | <i>Hoffman-Censits 2014</i> |
| 13.                              | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>                                         | NIE                                | TAK                   | NIE               | NIE                  | NIE                   | NIE                 | NIE                         |
| 14.                              | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?                                                                                                     | NIE                                | TAK                   | NIE               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 15.                              | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u> | NIE                                | TAK                   | TAK               | TAK                  | TAK                   | NIE                 | NIE                         |
| 16.                              | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?                                                                                                  | TAK                                | TAK                   | TAK               | TAK                  | TAK                   | TAK                 | NIE                         |
| Jakość przeglądu systematycznego |                                                                                                                                                                                                   | Bardzo niska                       | Wysoka                | Bardzo niska      | Bardzo niska         | Bardzo niska          | Bardzo niska        | Bardzo niska                |

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

\*\*odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

## 7.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 7.5.1. Badania eksperymentalne

#### 7.5.1.1. PREVAIL

| Badanie <i>PREVAIL</i> (publikacje <i>Beer 2014</i> [40], <i>Beer 2017</i> [41], <i>Loriot 2015</i> [46], <i>Alumkal 2017</i> [39], <i>Evans 2016</i> [44], <i>Graff 2015</i> [45], dokument <i>EMA 2014</i> [43])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III<sup>62</sup></b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, centralnie, przy pomocy systemu IVRS/IWRS, przy użyciu metody permutacji blokowej, chorych przydzielono do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Stratyfikacja chorych przed randomizacją została przeprowadzona na podstawie ośrodka badawczego;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójnie;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> ENZ oraz PLC podawano w postaci kapsułek o identycznym wyglądzie w taki sam sposób oraz w tym samym czasie. W badaniu zaślepieni byli chorzy, badacze, personel medyczny oraz osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania, a także niezależny komitet oceniający oraz Komitet Sterujący (ang. <i>Steering Committee</i>), zajmujący się prowadzeniem, analizą oraz publikacją badania;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono 505 (57,9%) z 872 chorych z grupy ENZ oraz 783 (92,7%) z 845 chorych z grupy PLC, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ z grupy ENZ utracono: 17 (1,9%) chorych z powodu zgonu, 2 (0,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,1%) z powodu naruszenia protokołu badania, 21 (2,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 355 (40,7%) z powodu progresji choroby (w tym 285 (32,7%) z powodu progresji potwierdzonej na podstawie badania radiograficznego, 85 (9,7%) z powodu progresji klinicznej oraz 44 (5,0%) z powodu wystąpienia powikłań kostnych), 49 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 60 (6,9%) chorych z innych powodów (głównie z powodu wzrostu stężenia PSA);</li> <li>⊕ z grupy PLC utracono: 7 (0,8%) chorych z powodu zgonu, 40 (4,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 577 (68,3%) z powodu progresji choroby (w tym 461 (54,6%) z powodu progresji potwierdzonej na podstawie badania radiograficznego, 150 (17,8%) z powodu progresji klinicznej oraz 46 (5,4%) z powodu wystąpienia powikłań kostnych), 51 (6,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 108 (12,8%) chorych z innych powodów (głównie z powodu wzrostu stężenia PSA);</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT<sup>63</sup>:</b> tak; wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla populacji ITT, czyli wszystkich zrandomizowanych do badania chorych (872 chorych z grupy ENZ i 845 chorych z grupy PLC), z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST, które oceniono w populacji chorych z mierzalną postacią choroby (382 chorych z grupy ENZ i 353 chorych z grupy PLC. Natomiast w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla chorych, którzy nie otrzymali przydzielonej interwencji (871 chorych z grupy ENZ i 844 chorych z grupy PLC);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Medivation oraz Astellas Pharma;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 207 (22 państwa na całym świecie);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Kwalifikacja chorych do badania trwała od września 2010 do września 2012. Dla każdego z punktów końcowych podano zróżnicowane mediany okresu obserwacji, które przedstawiono przy każdym</p> |

<sup>62</sup> po II analizie okresowej dla OS (16.09.2013 r.) chorym z grupy PLC zaoferowano przejście do grupy ENZ, pierwsza zmiana terapii nastąpiła 01.01.2014 r.

<sup>63</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem



**Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Loriot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43])**

ekstrahowanym wyniku. Okres raportowania dla analizy bezpieczeństwa wynosił 17,1 mies. w grupie ENZ, a w grupie PLC 5,4 mies.;

**Analiza statystyczna:** dla pierwszorzędowych punktów końcowych analizowanych w ramach populacji ITT błąd I rodzaju wynosił 0,05, natomiast dla rPFS przyjęto błąd 0,001 (dwustronny) oraz 0,049 (dwustronny) dla OS. Dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano procedurę *step-down* i przyjęto dwustronny błąd I typu na poziomie 5%;

- ⊗ rPFS – zaplanowano po wystąpieniu 410 potwierdzonych centralnie zdarzeń, w momencie analizy okresowej OS. Ostatecznie analizę przeprowadzono po wystąpieniu 439 zdarzeń (data odcięcia: 06.05.2012 r.);
- ⊗ OS – zaplanowano po wystąpieniu 765 zgonów. Dodatkowo, zaplanowano analizy okresowe, przy czym I analizę okresową zaplanowano po wystąpieniu 516 zgonów lub 67% z 765 zgonów określonych w ramach analizy końcowej (dwustronny błąd I rodzaju wynosił 0,012), II – po wystąpieniu 540 zgonów (dwustronny błąd I rodzaju wynosił 0,0147; data odcięcia: 16.09.2013 r.). Ostatecznie, II analiza okresowa okazała się analizą ostateczną OS, po tym jak udokumentowano znaczącą przewagę ENZ nad PLC. Zaktualizowaną analizę OS przeprowadzono po wystąpieniu 116 dodatkowych zgonów (tj. po wystąpieniu 656 zgonów) (data odcięcia: 15.01.2014 r.) oraz po wystąpieniu 784 zgonów (analiza skorygowana o 224 dodatkowych zgonów w czasie 9 miesięcy raportowania, obejmującym okres 5 mies., po którym, w ramach otwartego etapu badania, 167 chorych z grupy PLC przeszło do grupy ENZ (data odcięcia: 01.06.2014 r.)<sup>64</sup>).

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym lub cytologicznym bez zmian neuroendokrynych wskazujących na drobnokomórkową postać nowotworu;
- ⊗ przerzuty udokumentowane w scyntygrafii kości bądź mierzalną chorobą tkanek miękkich w badaniu TK/MRI<sup>65</sup> (chorych z zajętymi jedynie węzłami chłonnoymi nie kwalifikowano do badania);
- ⊗ progresja choroby określona na podstawie co najmniej jednego z poniższych kryteriów, występująca w czasie stosowania ADT:
  - ⊗ progresja oceniana na podstawie wzrostu stężenia PSA powtarzającego się co najmniej 2 razy w co najmniej 1-tygodniowym odstępie – u chorych leczonych ADT konieczna progresja po odstawieniu ( $\geq 4$  tyg. od ostatniej dawki flutamidu lub  $\geq 6$  tyg. od ostatniej dawki bikalutamidu lub nilutamidu); stężenie PSA podczas wizyty skriningowej  $\geq 2 \mu\text{g/l}$ ;
  - ⊗ progresja choroby oceniana na podstawie tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST;
  - ⊗ progresja choroby oceniana na podstawie tkanki kostnej zgodnie z kryteriami PCWG2 jako co najmniej dwie nowe zmiany w scyntygrafii kości;
- ⊗ stężenie testosteronu  $\leq 1,73 \text{ nmol/l}$  (50 ng/dl) podczas wizyty skriningowej;
- ⊗ trwająca terapia ADT z zastosowaniem analogu gonadoliberyny lub orchidektomii obu jąder (kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna). W przypadku chorych niepoddanych orchidektomii obu jąder, konieczna była skuteczna terapia ADT z zastosowaniem analogu gonadoliberyny przez cały okres badania;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1 (brak objawów lub choroby leczeni ambulatoryjnie z ograniczeniem możliwości wykonywania czynności związanych ze wzmożonym wysiłkiem);
- ⊗ brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt lub 2-3 pkt (pytanie nr 3));
- ⊗ niestosowanie wcześniej chemioterapii cytotoksycznej w celu terapii raka gruczołu krokowego;
- ⊗ w przypadku chorych stosujących bisfosfoniary konieczne przyjmowanie stałych dawek przez co najmniej 4 tygodnie;

<sup>64</sup> w momencie zaktualizowanej analizy OS (data odcięcia: 01.06.2014 r.) 431 chorych z grupy ENZ i 356 chorych z grupy PLC włączono do otwartego etapu badania, przy czym badany lek otrzymało 158 chorych z grupy uprzednio leczonej ENZ i 167 chorych uprzednio stosujących PLC. Dodatkowo, 68 chorych z grupy ENZ, którzy nie rozpoczęli jeszcze etapu otwartego badania, nadal stosowało ENZ

<sup>65</sup> TK, tomografia komputerowa; MRI, ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny

**Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Lortot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43])**

- ⊗ stosowanie w przeszłości ADT z równoczesnym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (dozwolone, niewymagane);
- ⊗ dozwolone przerzuty do narządów wewnętrznych (m.in. płuca, wątroba) oraz chorzy z chorobami serca klasy I lub II według NYHA;
- ⊗ dozwolone stosowanie leków związanych z obniżeniem progu drgawkowego;
- ⊗ oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy;
- ⊗ zdolność do połykania badanego leku oraz spełnienia wymagań badania.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ przyjmowanie chemioterapii cytotoksycznej, ketokonazolu lub octanu abirateronu;
- ⊗ napady padaczkowe w wywiadzie lub stan chorego predysponujący do wystąpienia napadów padaczkowych, także stwierdzone w wywiadzie wystąpienie utraty przytomności w przeszłości lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu 12 mies. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ rozpoznane lub podejrzewane przerzuty do mózgu bądź aktywna choroba mózgowo-rdzeniowa;
- ⊗ stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych ze względu na ból nowotworowy w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ radioterapia jako leczenie guza pierwotnego w czasie 3 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ radioterapia lub leczenie radionuklidami jako metoda leczenia przerzutów;
- ⊗ stosowanie flutamidu w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ stosowanie bikalutamidu lub nilutamidu w czasie 6 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ leczenie inhibitorami 5- $\alpha$ -reduktazy (tj. finasterydem, dutasterydem), estrogenami, cyproteronem w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ stosowanie systemowego leczenia biologicznego jako metody leczenia raka gruczołu krokowego (inne niż dozwolone leki celowane na kości lub analogi gonadoliberyny) lub innych leków przeciwnowotworowych w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.);
- ⊗ progresja raka gruczołu krokowego w czasie leczenia ketokonazolem;
- ⊗ wcześniejsze stosowanie lub udział w badaniu klinicznym dotyczącym leków blokujących syntezę androgenów lub celowanych na receptor androgenowy;
- ⊗ stosowanie w czasie 4 tyg. od włączenia do badania (wizyty 1.) produktów ziołowych, które mogą wykazywać aktywność przeciwnowotworową w leczeniu raka gruczołu krokowego i/lub obniżających stężenie PSA, a także kortykosteroidów działających układowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień;
- ⊗ choroby, zakażenia lub choroby współistniejące o ciężkim nasileniu, które w ocenie badacza, mogą stanowić kryterium wykluczenia;
- ⊗ inny niż wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry, nowotwór złośliwy w czasie 5 lat poprzedzających kwalifikację do badania;
- ⊗ całkowita liczba neutrofilów <1500/ $\mu$ l, liczba płytek krwi <100000/ $\mu$ l bądź stężenie hemoglobiny <5,6 mmol/l podczas wizyty skringowej;
- ⊗ stężenie kreatyniny >177  $\mu$ mol/l lub stężenie albuminy <30 g/l podczas wizyty skringowej;
- ⊗ stężenie bilirubiny całkowitej bądź aktywność AlAT lub AspAT (aminotransferaza asparaginianowa) >2,5 x GGN (górną granicę normy) podczas wizyty skringowej;
- ⊗ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe;
- ⊗ zaburzenia żołądka i jelit wpływające na absorpcję;
- ⊗ poważny zabieg chirurgiczny w czasie 4 miesięcy poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ wcześniejsze stosowanie lub udział w badaniu klinicznym dotyczącym leków blokujących syntezę androgenów lub celowanych na receptor androgenowy;
- ⊗ udział we wcześniejszym badaniu oceniającym enzalutamid;
- ⊗ stosowanie badanego leku w czasie 4 tygodni poprzedzających kwalifikację;
- ⊗ stan chorego lub inne czynniki, które w opinii badacza, mogą utrudniać choremu uczestnictwo w badaniu, narażać chorego na nadmierne ryzyko bądź utrudniać prawidłową interpretację danych dotyczących bezpieczeństwa leku badanego.

**Dane demograficzne<sup>^</sup>**

| Parametr                                     | ENZ                 | PLC                 |
|----------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Liczba chorych                               | 872                 | 845                 |
| Mężczyźni, n (%)                             | 872 (100,0)         | 845 (100,0)         |
| Wiek, mediana (zakres) / średnia (SD) [lata] | 72,0 (43,0; 93,0) / | 71,0 (42,0; 93,0) / |

| <b>Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Loriot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43])</b> |                                                                                               |                    |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                                                                                                   |                                                                                               | 71,3 (8,51)        | 71,2 (8,42)        |
| Wiek, n (%)                                                                                                                                                       | <65 lat                                                                                       | 179 (20,5)         | 179 (21,2)         |
|                                                                                                                                                                   | 65-74 lat                                                                                     | 376 (43,1)         | 374 (44,3)         |
|                                                                                                                                                                   | ≥75-84 lat                                                                                    | 274 (31,4)         | 240 (28,4)         |
|                                                                                                                                                                   | ≥85 lat                                                                                       | 43 (4,9)           | 52 (6,2)           |
| Rasa, n (%)                                                                                                                                                       | Rdzenni mieszkańcy Ameryki lub Alaski                                                         | 1 (0,1)            | 0 (0,0)            |
|                                                                                                                                                                   | Azjatycka                                                                                     | 85 (9,7)           | 82 (9,7)           |
|                                                                                                                                                                   | Czarna lub Afroamerykańska                                                                    | 21 (2,4)           | 13 (1,5)           |
|                                                                                                                                                                   | Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych Wysp Pacyfiku                                           | 1 (0,1)            | 1 (0,1)            |
|                                                                                                                                                                   | Biała                                                                                         | 669 (76,7)         | 655 (77,5)         |
|                                                                                                                                                                   | Inna, różnorodna, nieznaną                                                                    | 95 (10,9)          | 94 (11,1)          |
| Pochodzenie etniczne, n (%)                                                                                                                                       | Hiszpanie lub Latynosi                                                                        | 16 (1,8)           | 22 (2,6)           |
|                                                                                                                                                                   | Inne niż Hiszpanie lub Latynosi                                                               | 784 (89,9)         | 743 (87,9)         |
|                                                                                                                                                                   | Brak danych lub nieznaną                                                                      | 72 (8,3)           | 80 (9,5)           |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                                                                                                                               | 0 pkt                                                                                         | 584 (67,0)         | 585 (69,2)         |
|                                                                                                                                                                   | 1 pkt                                                                                         | 288 (33,0)         | 260 (30,8)         |
|                                                                                                                                                                   | ≥2 pkt                                                                                        | 0 (0,0)            | 0 (0,0)            |
| Suma punktów wg Gleasona w momencie diagnozy, n (%)                                                                                                               | 2-4 pkt                                                                                       | 7 (0,8) / N=838    | 7 (0,9) / N=808    |
|                                                                                                                                                                   | 5-7 pkt                                                                                       | 407 (48,6) / N=838 | 378 (46,8) / N=808 |
|                                                                                                                                                                   | ≥8 pkt                                                                                        | 424 (50,6) / N=838 | 423 (52,4) / N=808 |
| Średnie nasilenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF (pytanie 3.), n (%)                                                                                              | 0-1 pkt                                                                                       | 569 (66,2) / N=859 | 567 (67,5) / N=840 |
|                                                                                                                                                                   | 2-3 pkt                                                                                       | 275 (32,0) / N=859 | 262 (31,2) / N=840 |
|                                                                                                                                                                   | >3 pkt                                                                                        | 15 (1,7) / N=859   | 11 (1,3) / N=840   |
| Nasilenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF, średnia (SD)                                                                                                            | Ból (wynik ogółem dla największego, średniego, najmniejszego bólu oraz bólu w chwili obecnej) | 0,8 (1,0)          | 0,7 (1,0)          |
|                                                                                                                                                                   | Największy ból (pytanie 3.)                                                                   | 1,0 (1,3)          | 1,0 (1,3)          |
|                                                                                                                                                                   | Średni ból (pytanie 5.)                                                                       | 1,0 (1,3)          | 0,9 (1,3)          |

| Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Lortot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43]) |                                                                                      |                           |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                            | Najmniejszy ból (pytanie 4.)                                                         | 0,5 (0,9)                 | 0,4 (0,9)                 |
|                                                                                                                                                            | Ból w chwili obecnej (pytanie 6.)                                                    | 0,5 (1,0)                 | 0,5 (1,0)                 |
|                                                                                                                                                            | Ból wpływający na funkcjonowanie w życiu codziennym                                  | 0,7 (1,2)                 | 0,6 (1,2)                 |
| Czas od rozpoznania lub pierwszej terapii raka gruczołu krokowego do randomizacji, mediana (zakres) [mies.]                                                |                                                                                      | 62,7 (0,2; 326,6) / N=872 | 64,6 (0,1; 275,4) / N=844 |
| Rodzaj progresji choroby w chwili włączenia do badania, n (%)                                                                                              | Progresja na podstawie oceny stężenia PSA                                            | 375 (43,0)                | 369 (43,7)                |
|                                                                                                                                                            | Progresja na podstawie oceny stężenia PSA oraz na podstawie badania radiograficznego | 349 (40,0)                | 344 (40,7)                |
|                                                                                                                                                            | Progresja na podstawie badania radiograficznego                                      | 126 (14,4)                | 107 (12,7)                |
|                                                                                                                                                            | Brak progresji choroby zdefiniowanej według protokołu badania                        | 22 (2,5)                  | 25 (3,0)                  |
| Umiejscowienie zmian podczas skriningu*, n (%)                                                                                                             | Wyłącznie tkanka kostna                                                              | 348 (39,9)                | 335 (39,6)                |
|                                                                                                                                                            | Wyłącznie tkanka miękka                                                              | 124 (14,2)                | 149 (17,6)                |
|                                                                                                                                                            | Tkanka kostna oraz tkanka miękka                                                     | 393 (45,1)                | 355 (42,0)                |
|                                                                                                                                                            | Brak progresji                                                                       | 7 (0,8)                   | 6 (0,7)                   |
| Umiejscowienie przerzutów podczas skriningu, n (%)                                                                                                         | Kości                                                                                | 741 (85,0)                | 690 (81,7)                |
|                                                                                                                                                            | Węzły chłonne                                                                        | 437 (50,1)                | 434 (51,4)                |
|                                                                                                                                                            | Wątroba                                                                              | 40 (4,6)                  | 34 (4,0)                  |
|                                                                                                                                                            | Płuca                                                                                | 64 (7,3)                  | 75 (8,9)                  |
|                                                                                                                                                            | Wątroba i płuca                                                                      | 6 (0,7)                   | 3 (0,4)                   |
|                                                                                                                                                            | Inne tkanki miękkie**                                                                | 113 (13,0)                | 105 (12,4)                |
| Liczba przerzutów do kości podczas skriningu, n (%)                                                                                                        | 0                                                                                    | 131 (15,0)                | 155 (18,3)                |
|                                                                                                                                                            | 1-9                                                                                  | 456 (52,3)                | 418 (49,5)                |
|                                                                                                                                                            | 10-20                                                                                | 140 (16,1)                | 122 (14,4)                |
|                                                                                                                                                            | >20                                                                                  | 145 (16,6)                | 150 (17,8)                |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)                                                                                                                           | Kości                                                                                | 741 (85,0)                | 693 (82,0)                |
|                                                                                                                                                            | Węzły chłonne                                                                        | 436 (50,0)                | 431 (51,0)                |
|                                                                                                                                                            | Tkanki miękkie^^^                                                                    | 515 (59,1)                | 507 (60,0)                |

| Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Lortot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43]) |                                                 |                              |                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
|                                                                                                                                                            | Wątroba i płuca                                 |                              | 98 (11,2)                    | 106 (12,5) |
| Stosowanie bisfosfonianów/denosumabu, n (%)                                                                                                                |                                                 |                              | 223 (25,6)                   | 230 (27,2) |
| Stosowanie kortykosteroidów >7 dni <sup>***</sup> , n (%)                                                                                                  |                                                 |                              | 35 (4,0)                     | 36 (4,3)   |
| Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)                                                                                                             | Terapia antyandrogenowa                         |                              | 760 (87,2)                   | 730 (86,4) |
|                                                                                                                                                            | Liczba wcześniejszych terapii antyandrogenowych | 0                            | 112 (12,8)                   | 115 (13,6) |
|                                                                                                                                                            |                                                 | 1                            | 573 (65,7)                   | 561 (66,4) |
|                                                                                                                                                            |                                                 | 2                            | 165 (18,9)                   | 151 (17,9) |
|                                                                                                                                                            |                                                 | ≥3                           | 22 (2,5)                     | 18 (2,1)   |
|                                                                                                                                                            | Ketokonazol                                     |                              | 8 (0,9)                      | 8 (0,9)    |
|                                                                                                                                                            | Radioterapia                                    |                              | 392 (45,0)                   | 380 (45,0) |
| Zabieg chirurgiczny w obrębie prostaty                                                                                                                     |                                                 | 453 (51,9)                   | 419 (49,6)                   |            |
| Leki stosowane w trakcie udziału w badaniu, n (%)                                                                                                          | Sipuleucel-T                                    |                              | 4 (0,5)                      | 5 (0,6)    |
|                                                                                                                                                            | Octan abirateronu                               |                              | 7 (0,8)                      | 6 (0,7)    |
|                                                                                                                                                            | Kortykosteroidy >7 dni                          |                              | 32 (3,7)                     | 51 (6,0)   |
|                                                                                                                                                            | Bisfosfoniany                                   |                              | 237 (27,2)                   | 247 (29,2) |
|                                                                                                                                                            | Radioterapia                                    |                              | 120 (13,8)                   | 83 (9,8)   |
|                                                                                                                                                            | Opioidowe leki przeciwbólowe                    |                              | 297 (34,1)                   | 277 (32,8) |
| Masa ciała, mediana (zakres) [kg]                                                                                                                          |                                                 | 83,1 (48,9; 162,2) / N=870   | 82,8 (33,9; 160,2) / N=844   |            |
| BMI <sup>66</sup> , mediana (zakres) [kg/m <sup>2</sup> ]                                                                                                  |                                                 | 27,5 (17,5; 46,8) / N=870    | 27,5 (15,3; 50,6) / N=843    |            |
| Stężenie PSA, mediana (zakres) [µg/l]                                                                                                                      |                                                 | 54,1 (0,1; 3182,0) / N=872   | 44,2 (0,3; 3637,0) / N=844   |            |
| Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]                                                                                                               |                                                 | 130,0 (82,0; 168,0)          | 131,0 (74,0; 167,0)          |            |
| Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (zakres) [U/l]                                                                                                       |                                                 | 94,0 (34,0; 4485,0)          | 86,0 (27,0; 2350,0)          |            |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, mediana (zakres) [U/l]                                                                                                 |                                                 | 185,0 (52,0; 1861,0) / N=871 | 185,0 (67,0; 2321,0) / N=844 |            |
| Stężenie albuminy, mediana (zakres) [g/l]                                                                                                                  |                                                 | 38,0 (25,0; 48,0)            | 39,0 (28,0; 49,0)            |            |
| Stężenie kreatyniny, mediana (zakres) [µmol/l]                                                                                                             |                                                 | 85,0 (29,0; 207,0)           | 87,0 (41,0; 218,0)           |            |
| Choroba sercowo-naczyniowa w                                                                                                                               |                                                 | 179 (20,5)                   | 168 (19,9)                   |            |

<sup>66</sup> ang. *Body Mass Index* – indeks masy ciała

| Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Lorient 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43]) |                                                                             |              |            |              |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
| wywiadzie, n (%)                                                                                                                                            |                                                                             |              |            |              |            |
| Ocena jakości życia wg kwestionariusza FACT-P, średnia (SD)                                                                                                 | Wynik ogółem                                                                | 119,6 (17,8) |            | 119,4 (17,9) |            |
|                                                                                                                                                             | Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)                                   | 34,2 (6,1)   |            | 34,0 (6,2)   |            |
|                                                                                                                                                             | PWB (Stan fizyczny)                                                         | 24,8 (3,4)   |            | 24,8 (3,5)   |            |
|                                                                                                                                                             | EWB (Stan emocjonalny)                                                      | 18,5 (3,8)   |            | 18,2 (4,1)   |            |
|                                                                                                                                                             | SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie)                           | 21,2 (6,0)   |            | 21,6 (5,8)   |            |
|                                                                                                                                                             | FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)                                     | 20,8 (5,7)   |            | 20,7 (5,7)   |            |
| Ocena jakości życia wg kwestionariusza EQ-5D, średnia (SD)                                                                                                  | Indeks użyteczności                                                         | 0,9 (0,2)    |            | 0,8 (0,2)    |            |
|                                                                                                                                                             | VAS                                                                         | 77,2 (16,7)  |            | 75,9 (17,5)  |            |
| Ocena nasilenia bólu, średnia (SD)                                                                                                                          | FACT-P – podskala PCS (Podskala dla raka prostaty) dotycząca nasilenia bólu | 12,6 (3,4)   |            | 12,8 (3,4)   |            |
| Dane demograficzne chorych w zależności od wieku^^                                                                                                          |                                                                             |              |            |              |            |
| Parametr                                                                                                                                                    |                                                                             | ENZ          |            | PLC          |            |
|                                                                                                                                                             |                                                                             | Wiek chorych |            |              |            |
|                                                                                                                                                             |                                                                             | <75 lat      | ≥75 lat    | <75 lat      | ≥75 lat    |
| Liczba chorych                                                                                                                                              |                                                                             | 555          | 317        | 553          | 292        |
| Współistniejące choroby, n (%)                                                                                                                              | Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                          | 110 (19,8)   | 70 (22,1)  | 95 (17,2)    | 58 (19,9)  |
|                                                                                                                                                             | Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)        | 79 (14,2)    | 76 (24,0)  | 95 (17,2)    | 67 (22,9)  |
|                                                                                                                                                             | Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                          | 28 (5,0)     | 36 (11,4)  | 40 (7,2)     | 17 (5,8)   |
|                                                                                                                                                             | Zaburzenia układu immunologicznego                                          | 73 (13,2)    | 25 (7,9)   | 62 (11,2)    | 23 (7,9)   |
|                                                                                                                                                             | Zaburzenia endokrynologiczne                                                | 23 (4,1)     | 25 (7,9)   | 32 (5,8)     | 15 (5,1)   |
|                                                                                                                                                             | Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                         | 247 (44,5)   | 162 (51,1) | 281 (50,8)   | 156 (53,4) |
|                                                                                                                                                             | Zaburzenia psychiczne                                                       | 134 (24,1)   | 77 (24,3)  | 133 (24,1)   | 70 (24,0)  |
|                                                                                                                                                             | Zaburzenia układu nerwowego                                                 | 123 (22,2)   | 94 (29,7)  | 108 (19,5)   | 76 (26,0)  |

| Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Loriot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43]) |                                                                |                         |                |                         |                         |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia oka                                                 | 49 (8,8)                | 58 (18,3)      | 48 (8,7)                | 60 (20,5)               |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia ucha i błędnika                                     | 25 (4,5)                | 32 (10,1)      | 34 (6,1)                | 28 (9,6)                |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia serca                                               | 139 (25,0)              | 118 (37,2)     | 145 (26,2)              | 122 (41,8)              |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia naczyniowe                                          | 390 (70,3)              | 238 (75,1)     | 386 (69,8)              | 213 (72,9)              |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 118 (21,3)              | 91 (28,7)      | 128 (23,1)              | 88 (30,1)               |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia żołądka i jelit                                     | 214 (38,6)              | 156 (49,2)     | 216 (39,1)              | 138 (47,3)              |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | 27 (4,9)                | 22 (6,9)       | 50 (9,0)                | 16 (5,5)                |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | 64 (11,5)               | 45 (14,2)      | 46 (8,3)                | 33 (11,3)               |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | 323 (58,2)              | 203 (64,0)     | 309 (55,9)              | 177 (60,6)              |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              | 238 (42,9)              | 160 (50,5)     | 225 (40,7)              | 133 (45,5)              |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         | 124 (22,3)              | 82 (25,9)      | 152 (27,5)              | 76 (26,0)               |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | 155 (27,9)              | 91 (28,7)      | 137 (24,8)              | 96 (32,9)               |                |
|                                                                                                                                                            | Zaburzenia w badaniach diagnostycznych                         | 75 (13,5)               | 46 (14,5)      | 60 (10,8)               | 35 (12,0)               |                |
|                                                                                                                                                            | Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach                      | 94 (16,9)               | 61 (19,2)      | 77 (13,9)               | 54 (18,5)               |                |
|                                                                                                                                                            | Procedury medyczne i chirurgiczne                              | 236 (42,5)              | 164 (51,7)     | 237 (42,9)              | 158 (54,1)              |                |
| Dane demograficzne chorych w zależności od obecnych przerzutów na początku badania                                                                         |                                                                |                         |                |                         |                         |                |
| Parametr                                                                                                                                                   | ENZ                                                            |                         |                | PLC                     |                         |                |
|                                                                                                                                                            | Przerzuty na początku badania <sup>#</sup>                     |                         |                |                         |                         |                |
|                                                                                                                                                            | Wątroba                                                        | Płuca                   | Brak           | Wątroba                 | Płuca                   | Brak           |
| Liczba chorych                                                                                                                                             | 40                                                             | 58                      | 774            | 34                      | 72                      | 739            |
| Wiek, mediana (IQR) [lata]                                                                                                                                 | 74,0<br>(70,0;<br>81,5)                                        | 73,0<br>(66,0;<br>78,0) | 71<br>(66; 78) | 70,0<br>(65,0;<br>75,0) | 71,0<br>(65,0;<br>76,5) | 71<br>(65; 77) |
|                                                                                                                                                            | 73 (67; 78)                                                    |                         |                | 71 (65; 75)             |                         |                |

| Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Loriot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43]) |                               |                     |                    |              |                     |                    |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                                                                                                                        | 0 pkt                         | 22 (55,0)           | 37 (63,8)          | 526 (68,0)   | 23 (67,6)           | 44 (61,1)          | 517 (70,0)   |
|                                                                                                                                                            | 1 pkt                         | 18 (45,0)           | 21 (36,1)          | b/d          | 11 (32,4)           | 28 (38,9)          | b/d          |
| Średnie nasilenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF (pytanie 3.), n (%)                                                                                       | 0-1 pkt                       | 22 (56,4) / N=39    | 38 (65,5)          | 519 (67,1)   | 24 (72,7) / N=33    | 41 (56,9)          | 503 (68,1)   |
|                                                                                                                                                            |                               | 61 (62,2)           |                    |              | 66 (62,3)           |                    |              |
|                                                                                                                                                            | ≥2 pkt                        | 17 (43,6) / N=39    | 20 (34,5)          | b/d          | 9 (27,3) / N=33     | 31 (43,1)          | b/d          |
| Suma punktów wg Gleasona, mediana (IQR) [pkt]                                                                                                              |                               | 8,0 (7,0; 9,0)      | 7,0 (7,0; 8,0)     | b/d          | 7,0 (7,0; 9,0)      | 7,0 (7,0; 9,0)     | b/d          |
| Suma punktów wg Gleasona ≥8 pkt w czasie pierwszej diagnozy, n (%)                                                                                         |                               | 22 (56,4) / N=39    | 21 (38,2) / N=55   | 395 (51,0)   | 15 (46,9) / N=32    | 34 (49,3) / N=69   | 392 (53,0)   |
|                                                                                                                                                            |                               | 45 (45,9)           |                    |              | 51 (48,1)           |                    |              |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)                                                                                                                           | Kości                         | 34 (85,0)           | 46 (79,3)          | 658 (85,0)   | 27 (79,4)           | 57 (79,2)          | 606 (82,0)   |
|                                                                                                                                                            | Węzły chłonne                 | 58 (59,2)           |                    | 379 (49,0)   | 60 (56,6)           |                    | 377 (51,0)   |
|                                                                                                                                                            | Tkanki miękkie <sup>^^^</sup> | 98 (100,0)          |                    | 418 (54,0)   | 106 (100,0)         |                    | 399 (54,0)   |
| Mierzalna choroba tkanek miękkich, n (%)                                                                                                                   |                               | 34 (85,0)           | 37 (63,8)          | b/d          | 30 (88,2)           | 50 (69,4)          | b/d          |
| Liczba przerzutów do kości >20, n (%)                                                                                                                      |                               | 10 (25,0)           | 7 (12,1)           | b/d          | 13 (38,2)           | 14 (19,4)          | b/d          |
| Stosowanie kortykosteroidów, n (%)                                                                                                                         |                               | 3 (7,5)             | 3 (5,2)            | 29 (3,7)     | 2 (5,9)             | 2 (2,8)            | 32 (4,3)     |
| Stosowanie leków na przerzuty do kości, n (%)                                                                                                              |                               | 27 (27,6)           |                    | 194 (25,1)   | 28 (26,4)           |                    | 200 (27,1)   |
| Stosowanie antyandrogenów w przeszłości, n (%)                                                                                                             |                               | 36 (90,0)           | 46 (79,3)          | 681 (88,0)   | 31 (91,2)           | 64 (88,9)          | 636 (86,1)   |
| Leczenie za pomocą prostatektomii radykalnej w przeszłości, n (%)                                                                                          |                               | 12 (30,0)           | 15 (25,9)          | 201 (26,0)   | 8 (23,5)            | 14 (19,4)          | 207 (28,0)   |
| Stężenie PSA, mediana (IQR) [µg/l]                                                                                                                         |                               | 83,9 (35,5; 259,1)  | 70,2 (16,5; 152,2) | 51 (17; 124) | 104,3 (30,5; 289,7) | 51,2 (13,7; 156,3) | 42 (17; 125) |
|                                                                                                                                                            |                               | 80 (21; 171)        |                    |              | 70 (18; 188)        |                    |              |
| Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (IQR) [U/l]                                                                                                          |                               | 112,0 (77,5; 168,0) | 91,5 (71,0; 119,0) | b/d          | 126,5 (77,0; 298,0) | 89,0 (70,0; 131,0) | b/d          |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej,                                                                                                                        |                               | 204,5 (176,5;       | 180,5 (154,0;      | 184 (164;    | 218,5 (190,0;       | 190,0 (170,0;      | 184 (162;    |



| Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Lortot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                            |                            |      |                            |                            |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------|----------------------------|----------------------------|------|
| mediana (IQR) [U/I]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 307,0)                     | 212,0)                     | 216) | 324,0)                     | 221,0)                     | 214) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 188 (163; 228)             |                            |      | 201 (173; 235)             |                            |      |
| Stężenie hemoglobiny, mediana (IQR) [g/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 128,5<br>(116,5;<br>137,0) | 130,0<br>(121,0;<br>137,0) | b/d  | 127,0<br>(120,0;<br>134,0) | 130,0<br>(124,0;<br>139,0) | b/d  |
| Stężenie albuminy, mediana (IQR) [g/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 37,5<br>(36,0;<br>41,5)    | 39,0<br>(36,0;<br>41,0)    | b/d  | 37,0<br>(35,0;<br>39,0)    | 38,0<br>(36,0;<br>40,0)    | b/d  |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                            |      |                            |                            |      |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ENZ p.o. w dawce 160 mg podawanej raz dziennie (4 tabletki x 40 mg), w trakcie lub bez posiłku.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC p.o. w postaci 4 tabletek podawanych raz dziennie, w trakcie lub bez posiłku.</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 16,6 (zakres: 0,2; 35,6) mies. w grupie ENZ oraz 4,6 (0,1; 31,7) mies. w grupie PLC.</p> <p>Biorąc pod uwagę wiek chorych, mediana czasu trwania leczenia wynosiła: w podgrupie chorych ≥75 lat w grupie ENZ i PLC wynosiła odpowiednio 16,6 i 5,0 mies., natomiast w podgrupie chorych &lt;75 lat, wynosiła odpowiednio 16,7 i 4,4 mies.</p> <p>U chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych (wątroby i/lub płuc) na początku badania, mediana czasu leczenia ENZ i PLC wynosiła odpowiednio 13,9 (IQR: 5,5; 19,0) (mediana (IQR) wynosiła u chorych z przerzutami do wątroby w grupie ENZ 9,6 (3,6; 17,6) mies. oraz 3,4 (2,1; 4,4) w grupie PLC, natomiast z przerzutami do płuc: 15,5 (10,6; 20,4) mies. w grupie ENZ oraz 3,9 (2,1; 6,9) mies. w grupie PLC) oraz 3,7 (IQR: 2,1; 6,0) mies., a u chorych bez tych przerzutów – 16,8 (IQR: 10,9; 21,3) mies. w grupie ENZ oraz 4,7 (IQR: 3,0; 10,3) mies. w grupie PLC.</p> <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub potwierdzonej progresji na podstawie badania radiograficznego oraz rozpoczęcia leczenia chemioterapeutycznego lub leczenia ENZ (w przypadku grupy PLC). Odradzano przerwanie leczenia jedynie ze względu na zwiększenie stężenie PSA.</p> <p><u>W trakcie badania chorzy mogli stosować następujące terapie:</u> transfuzje krwi (z wyjątkiem okresu 28 dni przed randomizacją) oraz czynniki wzrostu (z wyjątkiem okresu 7 dni przed randomizacją) zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej danego ośrodka, steroidy (w ramach standardowej terapii, w maksymalnej dawce stanowiącej ekwiwalent 10 mg prednizonu na dzień), leki przeciwbólowe (w ramach standardowej terapii, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej danego ośrodka, z wyjątkiem opioidów w ciągu 4 tyg. poprzedzających randomizację), radioterapia (w tym napromienianie wiązkami zewnętrznymi, systemowe radionuklidy tj. samar, czy stront), szczepionki, paliatywne procedury chirurgiczne mające na celu terapię powikłań kostnych, bisfosfoniary (za wyjątkiem rozpoczęcia terapii w ciągu 28 dni poprzedzających randomizację) i inne leki skierowane w tkankę kostną stosowane w celu leczenia mCRPC, terapia hormonalna mająca na celu leczenie powikłań terapii gonadoliberyną (np. uderzenia gorąca; dozwolone za zgodą monitora badania). Po potwierdzeniu progresji na podstawie badania radiograficznego lub po wystąpieniu powikłań kostnych, dozwolone było także stosowanie terapii hormonalnej, w tym innych antyandrogenów i AA oraz leczenia biologicznego.</p> |                            |                            |      |                            |                            |      |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                            |      |                            |                            |      |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ częstość występowania zgonów;</li> <li>⊗ czas przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> <li>⊗ jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P oraz EQ-5D (zmiana jakości życia, czas do pogorszenia jakości życia oraz częstość występowania zmian jakości życia);</li> <li>⊗ progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz stężenia PSA (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA;</li> <li>⊗ leczenie przeciwnowotworowe (czas do rozpoczęcia oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego) – analiza ogółem oraz w podgrupach;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                            |                            |      |                            |                            |      |

**Badanie PREVAIL (publikacje Beer 2014 [40], Beer 2017 [41], Loriot 2015 [46], Alumkal 2017 [39], Evans 2016 [44], Graff 2015 [45], dokument EMA 2014 [43])**

- ⊗ powikłania kostne (czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz częstość ich występowania) – analiza ogółem oraz w podgrupach;
- ⊗ nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF oraz na podstawie podskali PCS kwestionariusza FACT-P dotyczącej nasilenia bólu (zmiana nasilenia bólu oraz czas do zwiększenia nasilenia bólu);
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊗ w przypadku drugorzędowych punktów końcowych – wyniki oceniane w innym niż maksymalnym okresie raportowania (chyba, że krótszy okres obserwacji umożliwiał przeprowadzenie porównania pośredniego, wówczas uwzględniano także okres krótszy);
- ⊗ punkty końcowe oceniane w ramach analiz post-hoc;
- ⊗ punkty końcowe oceniane w ramach analizy wrażliwości – w analizie skomentowano natomiast spójność/rozbieżność wyników z analiz wrażliwości względem analiz podstawowych;
- ⊗ w analizie bezpieczeństwa nie przedstawiono częstości występowania zdarzeń w zależności od czasu ich wystąpienia od chwili rozpoczęcia leczenia (np. w ciągu 90/180 dni od rozpoczęcia stosowania leku) oraz w postaci pacjentolat, gdyż dane dychotomiczne były wystarczające do obliczenia parametrów OR/RD, na podstawie których przeprowadzono wnioskowanie na temat bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

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

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

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

^dane podano jako wartości początkowe (ang. *baseline*), chyba że zaznaczono inaczej (np. dane otrzymane podczas skriningu)

^^nie uwzględniono wszystkich danych demograficznych zamieszczonych w publikacji zawierającej wyniki dla podgrupy chorych w zależności od wieku (*Graff 2015*), ponieważ zostały podane łącznie dla grup ENZ i PLC

^^^węzły chłonne, narządy wewnętrzne, bądź inne

#dychotomiczne dane demograficznie podawano łącznie dla podgrupy chorych z przerzutami do wątroby i płuc, wówczas, gdy zostały one przedstawione w publikacji *Evans 2016* w przeliczaniu na inną niż w publikacji *Alumkal 2017* liczbę chorych

### 7.5.1.2. COU-AA-302

**COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54])**

**METODYKA**

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III (w analizie uwzględniono dane dla II i III analizy okresowej, tj. dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji do czasu raportowania w badaniu PREVAIL)<sup>67</sup>**

**Opis metody randomizacji:** tak, centralnie, przy pomocy systemu IVRS/IWRS, przy użyciu metody permutacji blokowej, chorych przydzielono w stosunku 1:1 do grupy AA lub PLC. Stratyfikację przeprowadzono zgodnie ze stopniem sprawności wg ECOG (0 vs 1);

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** tabletki PLC odpowiadały wielkością, kolorem i kształtem tabletkom zawierającym AA.

<sup>67</sup> po II analizie okresowej dla OS, Komitet Monitorujący Dane i Bezpieczeństwo zalecił zniesienie zaślepienia badania w lutym 2012 r., chorym otrzymującym PLC zezwolono na przejście do grupy AA – pierwsza zmiana terapii nastąpiła 7 maja 2012 r.. W ramach III analizy okresowej dla OS (data odcięcia: 22.05.2012 r.) 3 chorych z grupy PLC przeszło do grupy AA

**COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54])**

W badaniu zaślepieni byli chorzy, członkowie zespołu badawczego, niezależny komitet oceniający;

**Opis utraty chorych z badania:** w czasie II analizy okresowej z badania utracono 376 (68,9%) chorych z grupy AA i 454 (83,8%) chorych z grupy PLC.

- ⊗ z grupy AA utracono 283 (51,8%) chorych z powodu progresji choroby, 40 (7,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 32 (5,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 20 (3,7%) chorych z innych przyczyn oraz 1 (0,2%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
- ⊗ z grupy PLC utracono 351 (64,8%) chorych z powodu progresji choroby, 29 (5,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 46 (8,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 28 (5,2%) chorych z innych przyczyn;

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak (546 chorych z grupy AA i 542 chorych z grupy PLC), z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST, które oceniono w populacji chorych z mierzalną postacią choroby (220 chorych z grupy AA i 218 chorych z grupy PLC). W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (4 (0,7%) z 546 chorych z grupy AA i 2 (0,4%) z 540 chorych z grupy PLC nie otrzymało badanej interwencji);

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Janssen Research and Development;

**Liczba ośrodków:** 151 (12 państw; Stany Zjednoczone, Europa, Australia);

**Okres obserwacji:**

- ⊗ II analiza okresowa: mediana: 22,2 mies.;
- ⊗ III analiza okresowa: mediana 27,1 mies.;
- ⊗ analiza końcowa: mediana 49,2 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p=0,05$  (0,01 dla rPFS i 0,04 dla OS); pierwszorzędowe punkty końcowe:

- ⊗ rPFS – zaplanowano pojedynczą analizę: na podstawie zaślepionej opinii centralnego radiologa po wystąpieniu 378 zdarzeń wolnych od progresji, które zapewniłyby 91% moc statystyczną do wskazania  $HR=0,67$  (mediana rPFS: 4 mies. w grupie PLC vs 6 mies. w grupie AA) z dwustronnym poziomem istotności równym 0,01;
- ⊗ OS – zaplanowano po wystąpieniu 773 zdarzeń, co wskazałoby z 85% mocą statystyczną  $HR=0,80$  (mediana OS: 22 mies. w grupie PLC vs 27,5 mies. w grupie AA) z dwustronnym poziomem istotności równym 0,04 (data odcięcia: 2014 r.). Dodatkowo, zaplanowano 3 analizy okresowe, przy czym dla I analizy okresowej wyniki miały obejmować 116/773 zdarzeń (około 15% wszystkich zdarzeń; data odcięcia: 20.12.2010 – ostatecznie odnotowano 209/773 (27,0%) zgony), II – po zaobserwowaniu 311 zdarzeń (40% wszystkich zdarzeń; data odcięcia: 20.12.2011 r. – ostatecznie odnotowano 333/773 (43,1%) zgony), III – po zaobserwowaniu 425 zdarzeń (55% wszystkich zdarzeń; data odcięcia: 22.05.2012 r. – ostatecznie odnotowano 434/773 (56,1%) zgony);

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  lat;
- ⊗ gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym lub cytologicznym;
- ⊗ przerzuty udokumentowane w scyntygrafii kości lub zmiany przerzutowe, inne niż przerzuty do wątroby lub narządów wewnętrznych stwierdzone w TK lub MRI. W przypadku jedynych obecnych przerzutów – do węzłów chłonnych – ich średnica miała wynosić  $\geq 2$  cm;
- ⊗ progresja określona na podstawie stężenia PSA wg kryteriów PCWG2 lub progresja radiograficzna w tkankach miękkich lub kościach wg kryteriów RECIST z/bez progresji określonej na podstawie stężenia PSA;
- ⊗ trwająca terapia ADT (kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna) ze stężeniem testosteronu w surowicy  $< 50$  ng/dl (1,7 nmol/l). W przypadku chorych, leczonych agonistą gonadoliberyny, terapia musiała być rozpoczęta co najmniej 4 tyg. przed dniem 1. cyklu 1. i musiała być kontynuowana przez cały okres badania;
- ⊗ stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1 (brak objawów lub chorzy leczeni ambulatoryjnie z ograniczeniem możliwości wykonywania czynności związanych ze wzmożonym wysiłkiem);
- ⊗ brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt lub 2-3 pkt (pytanie nr 3));

**COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54])**

- ⊛ spełnienie wcześniej zdefiniowanych kryteriów w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych (stężenie hemoglobiny  $\geq 10$  g/dl, liczba płytek krwi  $< 100000/\mu\text{l}$ , stężenie albuminy  $\geq 3,5$  g/dl, stężenie kreatyniny  $< 1,5$  x GGN lub klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min., stężenie potasu  $\geq 3,5$  mmol/l);
- ⊛ wcześniejsza terapia antyandrogenami, po której wystąpiła udokumentowana progresja określona na podstawie stężenia PSA po zaprzestaniu stosowania antyandrogenów ( $\geq 4$  tyg. w od ostatniej dawki flutamidu,  $\geq 6$  tyg. od ostatniej dawki bikalutamidu/nilutamidu);
- ⊛ odpowiednie parametry hematologiczne, funkcje wątroby i nerek (stężenie bilirubiny  $< 1,5$  x GGN lub aktywność AlAT lub AspAT  $< 2,5$  x GGN);
- ⊛ zdolność do połykania badanego leku;
- ⊛ oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy;
- ⊛ chorzy, których partnerzy byli w wieku rozrodczym, musieli stosować odpowiednią metodę antykoncepcyjną (zaakceptowana przez głównego badacza i sponsora) podczas badania i przez 13 tygodni od ostatniego podania badanego leku.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊛ aktywne zakażenie lub inne schorzenia, które stanowią przeciwwskazanie do zastosowania prednizonu/prednizolonu;
- ⊛ przewlekłe schorzenie wymagające zastosowania wyższych dawek kortykosteroidów niż 5 mg prednizonu/prednizolonu 2 razy dziennie;
- ⊛ patologiczne zmiany wskazujące na obecność drobnokomórkowego raka gruczołu krokowego;
- ⊛ przerzuty do narządów wewnętrznych, wątroby, mózgu;
- ⊛ stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych ze względu na ból nowotworowy (w tym kodeiny i dekstropropoksyfenu) w czasie 4 tygodni od dnia 1. cyklu 1.;
- ⊛ wcześniejsza chemioterapia cytotoksyczna lub terapia biologiczna CRPC;
- ⊛ radioterapia jako leczenie guza pierwotnego w czasie 6 tygodni od dnia 1. cyklu 1.;
- ⊛ radioterapia lub leczenie radionuklidami jako metoda leczenia mCRPC;
- ⊛ wcześniejsza terapia ketokonazolem trwająca  $> 7$  dni;
- ⊛ wcześniejsza terapia lekami z grupy azoli (np. flukonazolem, itrakonazolem) w ciągu 4 tyg. od dnia 1. cyklu 1.;
- ⊛ wcześniejsza terapia flutamidem lub bikalutamidem/nilutamidem, odpowiednio w ciągu 4 lub 6 tygodni od dnia 1. cyklu 1. (okres ten wynosił 2 tyg. poprzedzające dzień 1. cyklu 1. w przypadku chorych, u których stężenie PSA nie zmniejszyło się przez co najmniej 3 mies. w odpowiedzi na antyandrogen podawany jako leczenie  $\geq$  II linii);
- ⊛ niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe  $\geq 160$  mmHg lub rozkurczowe  $\geq 95$  mmHg). Chorzy z historią niekontrolowanego nadciśnienia w wywiadzie mogli wziąć udział w badaniu, pod warunkiem, że ich ciśnienie krwi było kontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych;
- ⊛ aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby;
- ⊛ stwierdzona w wywiadzie dysfunkcja przysadki lub nadnerczy w przeszłości;
- ⊛ klinicznie istotna choroba serca, o czym świadczy zawał mięśnia sercowego lub zdarzenia związane z zakrzepicą tętnic w ciągu 6 miesięcy poprzedzających skринing, ciężka lub niestabilna dusznica bolesna lub choroba serca II lub IV klasy wg NYHA lub pomiar frakcji wyrzutowej serca  $< 50\%$  na początku badania;
- ⊛ migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia;
- ⊛ inne nowotwory złośliwe, z wyjątkiem nowotworu skóry niebędącego czerniakiem, z  $\geq 30\%$  prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 24 miesięcy;
- ⊛ udział w badaniu klinicznym leku lub wyrobu medycznego lub udział w takim badaniu w ciągu 30 dni od dnia 1. cyklu 1.;
- ⊛ stan chorego lub inne czynniki, które w opinii badacza, mogą narażać chorego na nadmierne ryzyko, zaburzać wyniki badania lub ingerować w uczestnictwo chorego w badaniu.

**Dane demograficzne\***

| Parametr                                     | AA                          | PLC                         |            |
|----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| Liczba chorych                               | 546                         | 542                         |            |
| Mężczyźni, n (%)                             | 546 (100,0)                 | 542 (100,0)                 |            |
| Wiek, mediana (zakres) / średnia (SD) [lata] | 71,0 (44; 95) / 70,5 (8,80) | 70,0 (44; 90) / 70,1 (8,72) |            |
| Wiek, n (%)                                  | <65 lat                     | 135 (24,7)                  | 155 (28,6) |

| <b>COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54])</b> |                                                                                                                                                           |                                 |                    |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 65-69 lat                       | 112 (20,5)         | 103 (19,0)         |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 70-74 lata                      | 114 (20,9)         | 119 (22,0)         |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | ≥75 lat                         | 185 (33,9)         | 165 (30,4)         |
| Rasa, n (%)                                                                                                |                                                                                                                                                           | Biała                           | 520 (95,4)         | 510 (94,4)         |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | Czarna                          | 15 (2,8)           | 13 (2,4)           |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | Azjatycka                       | 4 (0,7)            | 9 (1,7)            |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | Inna                            | 6 (1,1)            | 8 (1,5)            |
| Pochodzenie etniczne, n (%)                                                                                |                                                                                                                                                           | Hiszpanie lub Latynosi          | 25 (4,6)           | 24 (4,5)           |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | Inna niż Hiszpanie lub Latynosi | 520 (95,4)         | 515 (95,5)         |
| Nasilenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF podczas skringingu                                                | Największy ból w ciągu ostatnich 24 godz., mediana (zakres)                                                                                               |                                 | 0,0 (0; 10)        | 0,0 (0; 9)         |
|                                                                                                            | Największy ból w ciągu ostatnich 24 godz., n (%)                                                                                                          | 0-1 pkt                         | 353 (66,4) / N=532 | 336 (64,4) / N=522 |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 2-3 pkt                         | 169 (31,8) / N=532 | 170 (32,6) / N=522 |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | ≥4 pkt                          | 10 (1,9) / N=532   | 16 (3,1) / N=522   |
| Nasilenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF                                                                   | Największy ból w ciągu ostatnich 24 godz., średnia (SD)                                                                                                   |                                 | 1,2 (1,7)          | 1,2 (1,6)          |
|                                                                                                            | Największy ból w ciągu ostatnich 24 godz., n (%)                                                                                                          | 0-1 pkt                         | 370 (68,6) / N=539 | 346 (64,8) / N=534 |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 2-3 pkt                         | 129 (23,9) / N=539 | 147 (27,5) / N=534 |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | ≥4 pkt                          | 40 (7,4) / N=539   | 41 (7,7) / N=534   |
|                                                                                                            | Średnie (wynik ogółem dla największego, średniego, najmniejszego bólu oraz bólu w chwili obecnej) nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 godz., średnia (SD) |                                 | 0,8 (1,1) / N=537  | 0,8 (1,1)          |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                                                                        |                                                                                                                                                           | 0 pkt                           | 416 (76,2)         | 414 (76,7) / N=540 |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 1 pkt                           | 130 (23,8)         | 126 (23,3) / N=540 |
| Wynik w skali Gleasona w momencie diagnozy, n (%)                                                          |                                                                                                                                                           | <7 pkt                          | 65 (13,3) / N=488  | 64 (12,6) / N=508  |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 7                               | 160 (32,8) / N=488 | 190 (37,4) / N=508 |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 2+5                             | 0 (0,0) / N=488    | 1 (0,2) / N=508    |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 3+4                             | 81 (16,6) / N=488  | 90 (17,7) / N=508  |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | 4+3                             | 78 (16,0) / N=488  | 98 (19,3) / N=508  |
|                                                                                                            |                                                                                                                                                           | >7 pkt                          | 263 (53,9) / N=488 | 254 (50,0) / N=508 |
| Czas od pierwszej diagnozy do pierwszej dawki leku,                                                        |                                                                                                                                                           |                                 | 5,5 (0; 28,0) /    | 5,1 (0; 28,0) /    |

| COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54]) |                                            |                           |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| mediana (zakres) [lata]                                                                             |                                            | N=542                     | N=540                     |
| Czas od zastosowania gonadoliberyny do pierwszej dawki leku, mediana (zakres) [mies.]               |                                            | 40,4 (1,6; 225,6) / N=530 | 40,8 (1,9; 260,9) / N=526 |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)**                                                                  | Kości                                      | 452 (83,4) / N=542        | 432 (80,0) / N=540        |
|                                                                                                     | Wyłącznie kości                            | 274 (50,6) / N=542        | 267 (49,4) / N=540        |
|                                                                                                     | Tkanki miękkie lub węzły chłonne           | 267 (49,3) / N=542        | 271 (50,2) / N=540        |
|                                                                                                     | Kości, tkanki miękkie lub węzły chłonne*** | 544 (100,0) / N=544       | 542 (100,0)               |
|                                                                                                     | Inne                                       | 4 (0,7) / N=542           | 7 (1,3) / N=540           |
| Liczba przerzutów do kości, n (%)                                                                   | >10                                        | 264 (48,7) / N=542        | 253 (46,9)                |
| Ocena guza pierwotnego (T) w momencie diagnozy, n (%)                                               | TX                                         | 42 (7,8) / N=541          | 35 (6,5) / N=541          |
|                                                                                                     | T0                                         | 0 (0,0) / N=541           | 2 (0,4) / N=541           |
|                                                                                                     | T1, T1a, T1b, T1c                          | 65 (12,0) / N=541         | 71 (13,1) / N=541         |
|                                                                                                     | T2, T2a, T2b, T2c                          | 151 (27,9) / N=541        | 149 (27,5) / N=541        |
|                                                                                                     | T3, T3a, T3b, T3c                          | 173 (32,0) / N=541        | 162 (29,9) / N=541        |
|                                                                                                     | T4, T4a, T4b                               | 31 (5,7) / N=541          | 39 (7,2) / N=541          |
|                                                                                                     | Nieznany                                   | 77 (14,2) / N=541         | 79 (14,6) / N=541         |
|                                                                                                     | Nieemożliwe określenie                     | 2 (0,4) / N=541           | 4 (0,6) / N=541           |
| Ocena regionalnych węzłów chłonnych (N) w momencie diagnozy, n (%)                                  | NX                                         | 118 (21,8) / N=542        | 114 (21,1) / N=540        |
|                                                                                                     | N0                                         | 218 (40,2) / N=542        | 220 (40,7) / N=540        |
|                                                                                                     | N1                                         | 61 (11,3) / N=542         | 58 (10,7) / N=540         |
|                                                                                                     | N2                                         | 16 (3,0) / N=542          | 10 (1,9) / N=540          |
|                                                                                                     | N3                                         | 8 (1,5) / N=542           | 8 (1,5) / N=540           |
|                                                                                                     | Nieznany                                   | 117 (21,6) / N=542        | 121 (22,4) / N=540        |
|                                                                                                     | Nieemożliwe określenie                     | 4 (0,7) / N=542           | 9 (1,7) / N=540           |
| Ocena przerzutów odległych (M) w momencie diagnozy, n (%)                                           | MX                                         | 75 (13,8) / N=542         | 88 (16,3) / N=541         |
|                                                                                                     | M0                                         | 239 (44,1) / N=542        | 230 (42,5) / N=541        |
|                                                                                                     | M1, M1a, M1b, M1c                          | 135 (24,9) / N=542        | 142 (26,2) / N=541        |
|                                                                                                     | Nieznany                                   | 91 (16,8) / N=542         | 75 (13,9) / N=541         |

| COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54]) |                                                   |                            |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                                                                                     | Nieosiągalne określenie                           | 2 (0,4) / N=542            | 6 (1,1) / N=541            |
| Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa, n (%)                                                      | Zabieg chirurgiczny                               | 256 (47,1) / N=544         | 244 (45,0)                 |
|                                                                                                     | Radioterapia                                      | 283 (52,0) / N=544         | 303 (55,9)                 |
|                                                                                                     | Terapia hormonalna                                | 544 (100,0) / N=544        | 542 (100,0)                |
|                                                                                                     | Inna                                              | 82 (15,1) / N=544          | 63 (11,6)                  |
| Stężenie PSA w czasie pierwszej diagnozy, mediana (zakres) [µg/l]                                   |                                                   | 22,3 (0,4; 5036,0) / N=470 | 21,0 (0,3; 9726,3) / N=454 |
| Stężenie PSA, mediana (zakres) [µg/l]                                                               |                                                   | 42,0 (0,0; 3927,4)         | 37,7 (0,7; 6606,4) / N=539 |
| Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (zakres) [IU/l]                                               |                                                   | 93,0 (32; 1927)            | 90,0 (21; 3056) / N=539    |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, mediana (zakres) [U/l]                                          |                                                   | 187,0 (60; 871) / N=543    | 184,0 (87; 781) / N=536    |
| Ocena jakości życia wg kwestionariusza FACT-P, średnia (SD)                                         | Wynik ogółem                                      | 122,1 (17,0) / N=527       | 122,6 (17,7) / N=526       |
|                                                                                                     | Podskala PCS (Podskala dla raka prostaty)         | 35,1 (6,1) / N=527         | 35,3 (5,9) / N=526         |
|                                                                                                     | PWB (Stan fizyczny)                               | 25,1 (3,3) / N=527         | 25,2 (2,9) / N=526         |
|                                                                                                     | EWB (Stan emocjonalny)                            | 18,5 (3,9) / N=527         | 18,8 (3,8) / N=526         |
|                                                                                                     | SFWB (Funkcjonowanie w społeczeństwie / rodzinie) | 22,8 (4,5) / N=527         | 22,6 (5,3) / N=526         |
|                                                                                                     | FWB (Funkcjonowanie w życiu codziennym)           | 21,2 (5,3) / N=527         | 21,5 (5,3) / N=526         |
|                                                                                                     | FACT-G (Wynik ogółem dla funkcjonowania)          | 87,5 (12,5) / N=527        | 87,7 (13,1) / N=526        |
|                                                                                                     | TOI (Indeks wyników badania)                      | 80,8 (12,9) / N=527        | 81,4 (12,7) / N=526        |
| Stosowanie leków przeciwbólowych wg skali WHO, n (%)                                                | 0 (brak)                                          | 353 (65,5) / N=539         | 370 (69,4) / N=533         |
|                                                                                                     | 1 (leki niebędące opioidami)                      | 172 (31,9) / N=539         | 141 (26,5) / N=533         |
|                                                                                                     | 2 (opioidy stosowane w bólu o średnim nasileniu)  | 8 (1,5) / N=539            | 18 (3,4) / N=533           |
|                                                                                                     | 3 (opioidy stosowane w bólu o                     | 6 (1,1) / N=539            | 4 (0,8) / N=533            |

**COU-AA-302 (publikacje Ryan 2013 [56], Basch 2013 [52], Rathkopf 2014 [55], dokument EMA 2012 [54])**

ciężkim nasileniu)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** AA p.o. w dawce 1000 mg podawanej raz dziennie (4 tabletki x 250 mg).

**Leczenie wspomagające:** prednizon (lub prednizolon w państwach europejskich) w dawce 5 mg podawano 2 razy dziennie.

**Interwencja kontrolna:** PLC p.o. w postaci 4 tabletek podawanych raz dziennie.

**Leczenie wspomagające:** prednizon p.o. (lub prednizolon w państwach europejskich) w dawce 5 mg podawano 2 razy dziennie.

Mediana czasu trwania leczenia w grupie AA wyniosła 13,80 (zakres: 0,3; 29,9) mies. (mediana 28-dniowych cykli leczenia wynosiła 15,0 (zakres: 1; 33)) oraz 8,28 (zakres: 0,1; 28,1) mies. w grupie PLC (mediana 28-dniowych cykli leczenia wynosiła 9,0 (zakres: 1; 31)).

Leczenie rozpoczęto w ciągu 72 godzin (3 dni kalendarzowe) od randomizacji. Zgodnie z zaleceniami ChPL żywność nie była spożywana przez co najmniej 2 godziny przed i przez co najmniej 1 godzinę po przyjęciu AA/PLC.

Chorzy otrzymywali terapię do czasu udokumentowanej progresji choroby (na podstawie badania radiograficznego lub jednoznacznego stwierdzenia progresji choroby (tj. wystąpienia konieczności przerwania leczenia z powodu bólu nowotworowego wymagającego natychmiastowego, stałego podania opioidowych leków przeciwbólowych, pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG do stopnia 3 lub wyższego lub natychmiastowej konieczności rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej lub konieczności rozpoczęcia radioterapii albo interwencji chirurgicznej w przypadku powikłań związanych z progresją nowotworu)), wystąpienia toksyczności lub decyzji chorego o zaprzestaniu badania. Terapia była kontynuowana u chorych, u których występowały zwiększone wartości stężenia PSA przy braku stwierdzenia radiologicznej lub jednoznacznej progresji klinicznej. Jeśli u chorego wystąpiła progresja radiologiczna, przy równoczesnym braku stwierdzenia jednoznacznej progresji klinicznej, chory mógł kontynuować leczenie zgodnie z decyzją badacza aż do momentu wystąpienia objawów wskazujących na jednoznaczną progresję kliniczną. Niedozwolone było przejście chorych z progresją z grupy PLC do grupy AA.

W trakcie badania chorzy mogli stosować następujące terapie: agoniści gonadoliberyny (w celu utrzymania stężenia testosteronu <50 ng/dl; ich stosowanie było konieczne u chorych, którzy nie byli poddani orchidektomii), preparaty multiwitaminowe, selen i suplementy zawierające soję, dodatkowe systemowe glikokortykosteroidy, takie jak stresowa dawka glikokortykosteroidu, (ich stosowanie było dozwolone, jeśli istniało klinicznie wskazanie, tj. zagrażający życiu stan zdrowia i miało być udokumentowane jako leczenie towarzyszące), bisfosfoniany (ich stosowanie było dozwolone tylko jeśli chorzy stosowali je już przed 1. dniem badania), transfuzje i hematopoetyczne czynniki wzrostu (dozwolone zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej danego ośrodka).

W trakcie badania chorzy nie mogli stosować następujących terapii: inny lek badany, inhibitory 5- $\alpha$ -reduktazy, chemioterapia, immunoterapia, bikalutamid, nilutamid, flutamid, systemowo stosowany ketokonazol (lub inne azole), dietylostilbestrol, PC-SPEs® (mieszanka ziołowa), palma sabalowa (z powodu efektu endokrynnego na gruczoł krokowy), radiofarmaceutyki (stront 89, samar 153), Aldacton® lub Spironol® (spironolakton), digoksyna, digitoksyna i inne leki z naparstnicy, octan cyproteronu, octan fludrokortyzonu (Florinef®).

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- \* częstość występowania zgonów;
- \* czas przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) – analiza ogółem oraz w podgrupach;
- \* jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza FACT-P (zmiana jakości życia oraz czas do pogorszenia jakości życia);
- \* progresja choroby oceniana na podstawie badania radiograficznego (pierwszorzędowy punkt końcowy) i/lub stężenia PSA (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- \* odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów RECIST oraz stężenia PSA;
- \* leczenie przeciwnowotworowe (czas do rozpoczęcia oraz częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego);
- \* nasilenie bólu oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF (czas do zwiększenia nasilenia bólu);
- \* profil bezpieczeństwa.

##### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- \* punkty końcowe niespełniające kryteriów włączenia do porównania pośredniego.



---

\*dane podano jako wartości początkowe (ang. *baseline*), chyba że zaznaczono inaczej (np. dane otrzymane podczas skriningu)

\*\*w publikacji *EMA 2012* podano te same wartości liczbowe w przeliczeniu na 544 chorych z grupy AA i 542 chorych z grupy PLC w momencie włączenia do badania, w niniejszej tabeli przedstawiono jednak wyniki z publikacji nadrzędnej – *Ryan 2013*

\*\*\*dane z publikacji *EMA 2012* uzyskane w momencie włączenia do badania

---

## 7.5.2. Badania obserwacyjne

### 7.5.2.1. Salem 2017

| Salem 2017 [50]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |             |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |             |            |
| <p><b>Badanie obserwacyjne, dwuramienne, jednoośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączano chorych na mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii, którym podawano ENZ lub AA w ośrodku badawczym; selekcja chorych do badania trwała od września 2011 r. do czerwca 2015 r.;</p> <p><b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b><br/>           Dobór próby: ***;<br/>           Porównywalność: **;<br/>           Punkt końcowy: *;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> spośród 186 chorych z grupy ENZ i 117 chorych z grupy AA zakwalifikowanych wstępnie do badania, wykluczono 73 (39,2%) chorych z grupy badanej (36 (19,4%) z powodu braku danych z wizyty początkowej, 37 (19,9%) z powodu braku danych z kolejnych wizyt) oraz 41 (35,0%) chorych z grupy kontrolnej (28 (23,9%) z powodu braku danych z wizyty początkowej, 13 (11,1%) z powodu braku danych z kolejnych wizyt).</p> <p>Po 12 miesiącach obserwacji, spośród 113 chorych z grupy ENZ utracono łącznie 59 (52,2%) chorych, natomiast spośród 76 chorych z grupy AA utracono 39 (51,3%) chorych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIIB;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 1 – Centrum onkologiczne im. księżniczki Margaret, Uniwersytecka Sieć Zdrowotna (ang. <i>Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network</i>) w Toronto, w Kanadzie;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p> |             |            |
| POPULACJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |            |
| <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym;</li> <li>⊕ chorzy niestosujący uprzednio chemioterapii, którzy przyjmowali ENZ lub AA w Centrum onkologicznym im. księżniczki Margaret w Kanadzie;</li> <li>⊕ kastracyjne stężenie testosteronu (<math>&lt; 20</math> ng/dl);</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ niekompletne wyniki ESAS (brak wyników z wizyty początkowej lub wszystkich kolejnych wizyt).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |            |
| Dane demograficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |            |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ENZ         | AA         |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 113         | 76         |
| Wiek, średnia (SD) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 76,1 (10,0) | 77,1 (9,3) |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0           | 17 (15,0)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1           | 29 (25,7)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ≥2          | 10 (8,8)   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nieznany    | 57 (50,4)  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 27 (35,5)   |            |

| Salem 2017 [50]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                              |                  |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kości                                                        | 77 (68,1)        | 47 (61,8)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Narządy wewnętrzne                                           | 3 (2,7)          | 3 (3,9)           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kości i narządy wewnętrzne                                   | 16 (14,2)        | 16 (21,1)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Węzły chłonne                                                | 17 (15,0)        | 10 (13,2)         |
| Główne choroby współwystępujące, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Choroby sercowo-naczyniowe                                   | 66 (58,4)        | 37 (48,7)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Cukrzyca                                                     | 15 (13,3)        | 15 (19,7)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | POChP*                                                       | 22 (19,5)        | 7 (9,2)           |
| Czas od diagnozy raka gruczołu krokowego, mediana (IQR) [mies.]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                              | 7 (3; 14)        | 8 (3; 13)         |
| Wcześniejsze terapie, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Wyłącznie terapia hormonalna                                 | 37 (32,7)        | 29 (38,2)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Terapia hormonalna i radioterapia / radykalna prostatektomia | 76 (67,3)        | 47 (61,8)         |
| Stosowanie narkotycznych środków przeciwbólowych, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                              | 38 (33,6)        | 24 (31,6)         |
| Wyniki w skali ESAS, mediana (IQR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ból                                                          | 1 (0; 3)         | 1 (0; 3)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Zmęczenie                                                    | 3 (1; 6)         | 2 (1; 5)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nudności                                                     | 0 (0; 0)         | 0 (0; 1)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Depresja                                                     | 1 (0; 3)         | 1 (0; 3)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Lęk                                                          | 1 (0; 3)         | 1 (0; 3)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Senność                                                      | 1 (0; 3)         | 2 (0; 3)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Łaknienie                                                    | 0 (0; 3)         | 0 (0; 3)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Samopoczucie                                                 | 2 (0; 5)         | 2 (1; 4)          |
| Duszność                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                              | 1 (0; 3)         | 1 (0; 4)          |
| Stężenie PSA, mediana (IQR) [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                              | 21,8 (7,9; 63,1) | 45,1 (13,2; 95,3) |
| Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (IQR) [U/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                              | 85 (70; 133)     | 97 (67; 157)      |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, mediana (IQR) [U/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                              | 221 (181; 286)   | 248 (208; 285)    |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                              |                  |                   |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ENZ p.o. w dawce 160 mg raz dziennie.<br/>Czas trwania terapii ENZ wynosił (mediana): 12 (IQR: 7; 18) mies.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> AA p.o., w dawce 1000 mg raz dziennie.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> AA podawano razem z <u>prednizonem</u> w dawce 5 mg dwa razy dziennie.<br/>Czas trwania terapii AA wynosił (mediana): 10 (IQR: 6; 16) mies.</p> |                                                              |                  |                   |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                              |                  |                   |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <p>* jakość życia – ocena na podstawie skali ESAS (zmiana jakości życia, częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia, częstość występowania zmęczenia);</p>                                                                                                                                                                       |                                                              |                  |                   |

**Salem 2017 [50]**

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- ⊕ wyniki oceniane w innym niż maksymalnym okresie raportowania;
- ⊕ dane z wykresu nr 2 – zastosowana skala uniemożliwia dokładne odczytanie wyników, ponadto dane te dotyczą analizy MMRM wyników już uwzględnionych w analizie (zmiana wyniku dotyczącego jakości życia względem wartości początkowych na podstawie skali ESAS) – wtórne opracowanie wyników.

\*POChP – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc

**7.5.2.2. Miyake 2016**

**Miyake 2016 [48]**

**METODYKA**

**Badanie retrospektywne, dwuramiennie, wieloośrodkowe**

**Przydział chorych do grup:** do badania włączano kolejno chorych na mCRPC niestosujących uprzednio chemioterapii, u których w okresie od sierpnia 2014 r. do grudnia 2015 r. stosowano terapię ENZ lub AA w ramach rutynowej praktyki klinicznej w ośrodku badawczym;

**Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):**

Dobór próby: \*\*\*\*;  
Porównywalność: \*\*;  
Punkt końcowy: \*\*\*;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania nie utracono żadnego chorego;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIID;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** badanie wieloośrodkowe, b/d o liczbie ośrodków (Japonia);

**Okres obserwacji:** mediana 8,6 (zakres: 1,0; 16,8) mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ gruczolakorak gruczołu krokowego potwierdzony w badaniu histologicznym;
- ⊕ progresja mimo terapii ADT (farmakologiczna lub chirurgiczna kastracja) stwierdzona na podstawie badania radiograficznego lub stężenia PSA, według kryteriów PCWG2 lub RECIST u chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu ( $< 50$  ng/dl).

Ponadto, informacje podane w badaniu wskazują, iż chorzy niestosowali uprzednio chemioterapii.

**Dane demograficzne\***

| Parametr                            |                    | ENZ           | AA            |
|-------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|
| Liczba chorych                      |                    | 167           | 113           |
| Wiek, średnia (zakres) [lata]       |                    | 77,2 (47; 94) | 76,4 (58; 96) |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%) | 0-1                | 147 (88,0)    | 88 (77,9)     |
|                                     | $\geq 2$           | 20 (12,0)     | 25 (22,1)     |
| Wynik w skali Gleasona, n (%)       | $\leq 7$           | 18 (10,8)     | 18 (15,9)     |
|                                     | $> 8$              | 149 (89,2)    | 95 (84,1)     |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)    | Kości              | 128 (76,6)    | 90 (79,6)     |
|                                     | Narządy wewnętrzne | 9 (5,4)       | 12 (10,6)**   |
|                                     | Węzły chłonne      | 41 (24,6)     | 42 (37,2)     |

| <b>Miyake 2016 [48]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |        |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------|
| Obecność objawów, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Brak   | 150 (89,8)         | 93 (82,3)          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Obecne | 17 (10,2)          | 20 (17,7)***       |
| Czas trwania terapii hormonalnej (ADT), średnia (zakres) [dni]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        | 568 (28; 5249)     | 541 (24; 5557)     |
| Stężenie PSA, średnia (zakres) [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        | 19,4 (1,2; 3904,7) | 24,3 (1,1; 3402,7) |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |                    |                    |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ENZ p.o. w dawce 160 mg raz dziennie.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> AA p.o. w dawce 1000 mg raz dziennie, ≥1 godzinę przed lub ≥2 godziny po jedzeniu.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> AA podawano razem z prednizonem w dawce 5 mg dwa razy dziennie</p> <p>Terapia trwała do momentu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych przez chorego zdarzeń niepożądanych.</p> <p>W obu grupach modyfikacja dawki była dozwolona u chorych, u których wystąpiły związane z leczeniem zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia nasilenia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |        |                    |                    |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |                    |                    |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zgony (częstość występowania zgonów);</li> <li>⊕ czas przeżycia całkowitego (częstość występowania 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego);</li> <li>⊕ progresja choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, częstość występowania progresji choroby);</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie;</li> <li>⊕ leczenie przeciwnowotworowe (częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego).</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych nieuwzględnionych w kryteriach włączenia do II etapu przeglądu: jedno- i wieloczynnikowa analiza oceniająca związek między różnymi parametrami demograficznymi a PFS ocenianym na podstawie stężenia PSA.</p> <p>Nie uwzględniano także wyników przedstawionych tylko dla jednej z analizowanych grup, uniemożliwiających wnioskowanie na temat różnic między grupami.</p> |        |                    |                    |

\*dane pozyskano z rekordów medycznych chorych

\*\*w publikacji podano wartość 10,7%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*\*w publikacji podano wartość 17,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

### 7.5.2.3. Matsubara 2017

| <b>Matsubara 2017 [47]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>METODYKA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| <p><b>Badanie retrospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono jedynie dane dla I etapu leczenia, tj. przed zmianą terapii na AA (w grupie początkowo stosującej ENZ) oraz ENZ (w grupie początkowo stosującej AA))</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączano chorych na mCRPC, którzy w latach 2014-2016 stosowali terapię sekwencyjną AA po ENZ lub ENZ po AA;</p> <p><b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b></p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;</p> |  |

**Matsubara 2017 [47]**

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 6 – Szpital Wschodni Narodowego Centrum Onkologicznego (ang. *National Cancer Center Hospital East*) w Kashiwa, Szpital Uniwersytecki w Yokohamie (ang. *Yokohama City University Hospital*), Szpital Uniwersytecki im. Kitasato (ang. *Kitasato University Hospital*), Centrum Medyczne Sakura Uniwersytetu Toho (ang. *Toho University Sakura Medical Center*) w Tokio, Centrum Medyczne Saitama Uniwersytetu Medycznego Saitama (ang. *Saitama Medical Center Saitama Medical University*), Centrum Onkologiczne w Chiba (ang. *Chiba Cancer Center Hospital*) (Japonia);

**Okres obserwacji:** dla I i II etapu terapii sekwencyjnej wynosił łącznie (mediana) 17,7 (zakres: 3,0; 32,7) mies., 19,0 mies. w grupie ENZ po AA oraz 15,5 mies. w grupie AA po ENZ.

Biorąc pod uwagę, że autorzy badania podali informację, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), założono, że czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej (mediana) 5,5 mies., natomiast w grupie kontrolnej 6,29 mies.;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami;
- ⊕ progresja choroby (kliniczna, radiograficzna lub stwierdzona na podstawie zwiększenia stężenia PSA), pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu oraz terapii analogami/antagonistami LHRH;
- ⊕ chorzy uprzednio nieleczeni docetakselem;
- ⊕ rozległe przerzuty choroby w momencie rozpoczęcia terapii sekwencyjnej AA po ENZ lub ENZ po AA;
- ⊕ początkowe stężenie PSA  $\geq 2$  ng/ml w momencie rozpoczęcia terapii ENZ lub AA;

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ terapia AA lub ENZ w ramach badania klinicznego;
- ⊕ przerwanie terapii AA lub ENZ przyjmowanych w ramach I etapu terapii sekwencyjnej z powodu nieakceptowalnego poziomu toksyczności.

**Dane demograficzne\***

| Parametr                                                                         |                    | ENZ                    | AA                      |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| Liczba chorych                                                                   |                    | 47                     | 50                      |
| Wiek, mediana (zakres) [lata]                                                    |                    | 76,0 (58; 92)          | 73,5 (53; 93)           |
| Wcześniejsza radykalna terapia miejscowa, n (%)                                  |                    | 9 (19,1)               | 6 (12,0)                |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                                              | 0-1                | 41 (87,2)              | 45 (90,0)               |
|                                                                                  | $\geq 2$           | 6 (12,8)               | 5 (10,0)                |
| Wynik w skali Gleasona, n (%)                                                    | <8                 | 7 (14,9)               | 6 (12,0)                |
|                                                                                  | 8-10               | 35 (74,5)**            | 38 (76,0)               |
|                                                                                  | Nieznanym          | 5 (10,6)               | 6 (12,0)                |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)                                                 | Kości              | 43 (91,5)***           | 49 (98,0)               |
|                                                                                  | Narządy wewnętrzne | 6 (12,8)               | 6 (12,0)                |
|                                                                                  | Węzły chłonne      | 15 (31,9)              | 15 (30,0)               |
| Wynik EOD <sup>^</sup> , n (%)                                                   | 1-2                | 30 (63,8) <sup>^</sup> | 27 (54,0) <sup>^^</sup> |
|                                                                                  | 3-4                | 17 (36,2) <sup>#</sup> | 22 (44,0) <sup>##</sup> |
| Czas do wystąpienia CRPC, mediana (zakres) [mies.]                               |                    | 8,9 (3,8; 101)         | 13,2 (3,8; 85,3)        |
| Czas od wystąpienia CRPC do rozpoczęcia terapii ENZ/AA, mediana (zakres) [mies.] |                    | 12,5 (0; 90,2)         | 8,9 (0; 83,5)           |

| <b>Matsubara 2017 [47]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Liczba wcześniejszych klasycznych terapii hormonalnych, mediana (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3,0 (1; 7)        | 2,5 (1; 6)        |
| Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 52,0 (2,50; 1264) | 33,1 (2,98; 2621) |
| Stężenie hemoglobiny, mediana (zakres) [g/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12,1 (9,7; 14,9)  | 12,3 (7,7; 14,5)  |
| Stężenie fosfatazy zasadowej, mediana (zakres) [U/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 277 (99; 1677)    | 355 (106; 1290)   |
| Stężenie dehydrogenazy mleczanowej, mediana (zakres) [U/l]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 209 (113; 1799)   | 210 (99; 754)     |
| Stężenie albuminy, mediana (zakres) [g/dl]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3,9 (3,0; 4,7)    | 3,9 (2,9; 4,8)    |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                   |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ENZ w standardowej dawce i schemacie terapeutycznym.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> AA w standardowej dawce i schemacie terapeutycznym.</p> <p>Chorzy stosowali leki do momentu wystąpienia progresji choroby, ocenianej zgodnie z kryteriami PCWG2 lub PCWG3, po czym następowała zmiana terapii, w grupie ENZ chorzy rozpoczęli stosowanie AA, a w grupie AA zmieniano terapię na ENZ.</p> <p>Redukcja lub modyfikacja dawek następowała na podstawie decyzji badacza u chorych, u których wystąpiła toksyczność podczas przyjmowania dawki standardowej zgodnie z zaplanowanym schematem leczenia.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                   |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                   |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ progresja choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie badania radiograficznego i stężenia PSA);</li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie stężenia PSA).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Wyniki dla II etapu terapii sekwencyjnej oraz wyniki ogółem dla I i II etapu, gdyż dotyczą danych po wcześniejszym zastosowaniu ENZ lub AA (wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego).</p> <p>*dane pozyskano z rekordów medycznych chorych, n obliczono na podstawie podanych przez autorów badania wartości procentowych</p> <p>**w publikacji podano wartość 74%, przyczyna rozbieżności nie jest znana</p> <p>***w publikacji podano wartość 91%, przyczyna rozbieżności nie jest znana</p> <p>^EOD, ang. <i>extent of disease</i> – rozprzestrzenienie choroby</p> <p>^w publikacji podano wartość 63%, przyczyna rozbieżności nie jest znana</p> <p>^^w publikacji podano wartość 55%, przyczyna rozbieżności nie jest znana</p> <p>#w publikacji podano wartość 37%, nieznana przyczyna rozbieżności</p> <p>##w publikacji podano wartość 45%, przyczyna rozbieżności nie jest znana</p> |                   |                   |
| <b>Terada 2017 [51]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                   |
| METODYKA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                   |
| <p><b>Badanie retrospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono jedynie dane dla I etapu leczenia, tj. przed zmianą terapii na AA (w grupie początkowo stosującej ENZ) oraz ENZ (w grupie początkowo stosującej AA))</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączano kolejno chorych na CRPC, którzy od 2011 r. (w ośrodku w USA) lub od 2014 r. (w ośrodku w Japonii) przyjmowali sekwencję terapii AA-ENZ lub ENZ-AA;</p> <p><b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                   |                   |

**Terada 2017 [51]**

Dobór próby: \*\*\*\*;

Porównywalność: \*\*;

Punkt końcowy: \*;

**Opis utraty chorych z badania:** z badania nie utracono żadnego chorego;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIID;

**Sponsor:** b/d;

**Liczba ośrodków:** 2 – Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu w Kioto (ang. *Kyoto University Hospital*) (Japonia), Centrum Badań nad Rakiem im. Sidneya Kimmela Uniwersytetu Johna Hopkinsa (ang. *Johns Hopkins Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center*) w Baltimore (Stany Zjednoczone);

**Okres obserwacji:** estymacje progresji choroby w badaniu zostały przeprowadzone najprawdopodobniej na okres wynoszący około 28 mies. (850 dni). Wnioskowanie takie jest możliwe w oparciu o przedstawione w publikacjach krzywe progresji opracowane metodą Kaplana-Meiera.

Założono, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), wówczas czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej 126 dni (4,14 mies.), natomiast w grupie kontrolnej 194 dni (6,38 mies.);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

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

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- gruczolakorak gruczołu krokowego (potwierdzony w badaniu patologicznym);
- progresja choroby (radiograficzna lub stwierdzona na podstawie zwiększenia stężenia PSA), pomimo terapii ADT;
- terapia sekwencyjna AA po ENZ lub ENZ po AA (bez przyjmowania jakiegokolwiek innej terapii pomiędzy etapem I i II terapii sekwencyjnej);
- chorzy nieleczeni uprzednio docetakselem.

**Dane demograficzne\***

| Parametr                                                         |                            | ENZ         | AA        |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------|-----------|
| Liczba chorych                                                   |                            | 85          | 113       |
| Ośrodek badawczy, n %                                            | Uniwersytet w Kioto        | 71 (83,5)   | 29 (25,6) |
|                                                                  | Uniwersytet Johna Hopkinsa | 14 (16,5)** | 84 (74,3) |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                              | 0-1                        | 73 (85,9)   | 96 (85,0) |
|                                                                  | ≥2                         | 8 (9,4)     | 6 (5,3)   |
|                                                                  | Nieznany                   | 4 (4,7)     | 11 (9,7)  |
| Wynik w skali Gleasona, n (%)                                    | <8                         | 20 (23,5)   | 32 (28,3) |
|                                                                  | 8-10                       | 55 (64,7)   | 70 (61,9) |
|                                                                  | Nieznany                   | 10 (11,8)   | 11 (9,7)  |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)                                 | Brak                       | 25 (29,4)   | 21 (18,6) |
|                                                                  | Kości                      | 47 (55,3)   | 66 (58,4) |
|                                                                  | Narządy wewnętrzne         | 2 (2,4)     | 8 (7,1)   |
|                                                                  | Węzły chłonne              | 11 (12,9)   | 18 (15,9) |
| Liczba wcześniej stosowanych terapii antyandrogenowych***, n (%) | 0-1                        | 21 (24,7)   | 68 (60,2) |
|                                                                  | ≥2                         | 64 (75,3)   | 45 (39,8) |



| <b>Terada 2017 [51]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|
| Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 17,0 (0,21; 941) | 24,1 (0,79; 2222) |
| <b>INTERWENCJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                   |
| <p><b>Interwencja badana:</b> <u>ENZ</u>.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> <u>AA</u>.</p> <p>Powyższe interwencje stosowane były w ramach I etapu terapii sekwencyjnej, następnie chorzy z grupy ENZ rozpoczęli stosowanie AA, a chorzy z grupy AA zmieniali terapię na ENZ.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                   |
| <b>PUNKTY KOŃCOWE</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                  |                   |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ progresja choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA);</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie stężenia PSA).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Wyniki dla II etapu terapii sekwencyjnej oraz wyniki ogółem dla I i II etapu, gdyż dotyczą danych po wcześniejszym zastosowaniu ENZ lub AA (wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego).</p> |                  |                   |

\*dane pozyskano z rekordów medycznych chorych

\*\*w publikacji podano wartość 16%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*\*w tym estramustyna

#### 7.5.2.5. Miyake 2016a

| <b>Miyake 2016a [49]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>METODYKA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>Badanie retrospektywne, dwuramiennie, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono jedynie dane dla I etapu leczenia, tj. przed zmianą terapii na AA (w grupie początkowo stosującej ENZ) oraz ENZ (w grupie początkowo stosującej AA))</b></p> <p><b>Przydział chorych do grup:</b> do badania włączano kolejno chorych na mCRPC nieleczonych uprzednio docetaksemem, którzy pomiędzy sierpniem 2014 r. a majem 2016 r. przyjmowali terapię sekwencyjną AA po ENZ lub ENZ po AA;</p> <p><b>Skala NOS (wersja dla badań kohortowych):</b></p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania nie utracono żadnego chorego;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIID;</p> <p><b>Sponsor:</b> b/d;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Japonia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> biorąc pod uwagę, że autorzy badania podali informację, iż chorzy stosowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby (określonej za pomocą PFS), założono, że czas ten jest równy okresowi leczenia, a także obserwacji chorych. Wynosił on w grupie badanej (mediana) 10,2 mies., natomiast w grupie kontrolnej 12,5 mies.;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p> |
| <b>POPULACJA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| <b>Miyake 2016a [49]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Kryteria włączenia:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                    |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami, potwierdzony w badaniu histologicznym;</li> <li>⊕ progresja choroby (radiograficzna lub stwierdzona na podstawie zwiększenia stężenia PSA) pomimo terapii ADT i utrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu (&lt;50 ng/dl);</li> <li>⊕ choroby niestosujący uprzednio docetakselu.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |                    |                   |
| Dane demograficzne*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                    |                   |
| Parametr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ENZ                | AA                |
| Liczba chorych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 59                 | 49                |
| Wiek, średnia (zakres) [lata]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 76,0 (59; 88)      | 75,2 (59; 84)     |
| Stan sprawności w skali ECOG, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0-1                | 44 (74,6)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ≥2                 | 15 (25,4)         |
| Wynik w skali Gleasona, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ≤7                 | 13 (22,0)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | >8                 | 46 (78,0)         |
| Umiejscowienie przerzutów, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kości              | 48 (81,4)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Narządy wewnętrzne | 5 (8,5)           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Węzły chłonne      | 21 (35,6)         |
| Obecność objawów, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brak               | 45 (76,3)         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Obecne             | 14 (23,7)         |
| Czas trwania terapii hormonalnej (ADT), średnia (zakres) [dni]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 18,3 (4; 182)      | 18,0 (3; 138)     |
| Stężenie PSA, średnia (zakres) [ng/ml]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 23,4 (2,7; 419,6)  | 23,2 (3,6; 427,2) |
| INTERWENCJA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                    |                   |
| <p><b>Interwencja badana:</b> ENZ stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> AA stosowany w ramach rutynowej praktyki klinicznej.</p> <p>Chorzy stosowali leki do momentu wystąpienia progresji choroby, po czym następowała zmiana terapii, w grupie ENZ chorzy rozpoczynali stosowanie AA, a w grupie AA zmieniano terapię na ENZ.</p> <p>Modyfikacja dawek leków był dozwolona u chorych, u których wystąpiły związane z leczeniem działania niepożądane ≥3. stopnia nasilenia.</p>                                                               |                    |                   |
| PUNKTY KOŃCOWE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |                   |
| <p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ progresja choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oceniany na podstawie stężenia PSA);</li> <li>⊕ odpowiedź na leczenie (ocena na podstawie stężenia PSA).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <p>Wyniki dla II etapu terapii sekwencyjnej oraz wyniki ogółem dla I i II etapu, gdyż dotyczą danych po wcześniejszym zastosowaniu ENZ lub AA (wcześniejsze leczenie ENZ lub AA stanowi kryterium wykluczenia z wnioskowanego Programu lekowego).</p> |                    |                   |

\*dane pozyskano z rekordów medycznych chorych

## 7.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 7.6.1. I etap

**Tabela 74.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

| Badanie                       | Powód wykluczenia      | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Al-Asaaed 2014</i> [65]    | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak strategii wyszukiwania, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                                                                                                                   |
| <i>Aragon-Ching 2014</i> [66] | Niewłaściwa metodyka.  | Artykuł poglądowy dotyczący zastosowania ENZ, u chorych nieotrzymujących uprzednio chemioterapii.                                                                                                                                            |
| <i>Basch 2014</i> [67]        | Niewłaściwa metodyka.  | Nieaktualna obecnie wersja wytycznych ASCO.                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Bennett 2014</i> [68]      | Niewłaściwa metodyka.  | Do przeglądu włączono badanie oceniające ENZ u chorych stosujących uprzednio chemioterapię lub ENZ podawany w innej dawce niż wskazanej w kryteriach włączenia. Niemożliwe wnioskowanie na temat analizowanej terapii w populacji docelowej. |
| <i>Chopra 2017</i> [69]       | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak strategii wyszukiwania, predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                                                         |
| <i>Climent 2012</i> [70]      | Niewłaściwa metodyka.  | Nieaktualna obecnie wersja wytycznych SOGG.                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Corfield 2016</i> [71]     | Niewłaściwa populacja. | Przegląd systematyczny, w którym wyniki przedstawione jako opis konkretnych badań, natomiast wnioski przedstawiono łącznie dla chorych na mCRPC nieleczonych oraz leczonych uprzednio chemioterapeutycznie.                                  |
| <i>Cornford 2017</i> [72]     | Niewłaściwa metodyka.  | Wytyczne kliniczne EAU-ESTRO-SIOG z 2016 r.                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Crawford 2015</i> [73]     | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                                                                                 |
| <i>Deshmukh 2014</i> [74]     | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                                                                                 |
| <i>Dinh 2016</i> [75]         | Niewłaściwa populacja. | Przegląd systematyczny, w którym wyniki przedstawione jako opis konkretnych badań, natomiast wnioski przedstawiono łącznie dla chorych na mCRPC nieleczonych oraz leczonych uprzednio chemioterapeutycznie.                                  |
| <i>Fitzpatrick 2014</i> [76]  | Niewłaściwa metodyka.  | Wytyczne europejskiego panelu ekspertów, który                                                                                                                                                                                               |

| Badanie                       | Powód wykluczenia      | Komentarz                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                        | odbył się w 2013 r.                                                                                                                                                                                              |
| <i>Golshayan 2013</i> [77]    | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak strategii wyszukiwania, predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                             |
| <i>Heidenreich 2014</i> [78]  | Niewłaściwa metodyka.  | Nieaktualna obecnie wersja wytycznych EAU.                                                                                                                                                                       |
| <i>Kang 2017</i> [79]         | Niewłaściwa populacja. | Metaanaliza, w której wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na mCRPC nieleczonych oraz leczonych uprzednio chemioterapeutycznie.                                                                              |
| <i>Massoudi 2016</i> [80]     | Niewłaściwa metodyka.  | Badanie, w którym określono NNT i koszty inkrementalne związane z terapią ENZ oraz AA u chorych na mCRPC nieleczonych chemioterapeutycznie, na podstawie wyników z badań <i>PREVAIL</i> oraz <i>COU-AA-302</i> . |
| <i>Moreira 2017</i> [81]      | Niewłaściwa populacja. | Metaanaliza, w której wyniki przedstawiono łącznie dla chorych na mCRPC nieleczonych oraz leczonych uprzednio chemioterapeutycznie.                                                                              |
| <i>Mottet 2011</i> [82]       | Niewłaściwa metodyka.  | Nieaktualna obecnie wersja wytycznych EAU.                                                                                                                                                                       |
| <i>Nussbaum 2016</i> [83]     | Niewłaściwa populacja. | Przegląd systematyczny, w którym wyniki przedstawione jako opis konkretnych badań, natomiast wnioski przedstawiono łącznie dla chorych na mCRPC nieleczonych oraz leczonych uprzednio chemioterapeutycznie.      |
| <i>Pal 2013</i> [84]          | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak strategii wyszukiwania, predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                             |
| <i>Ponholzer 2016</i> [85]    | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny. Austriackie wytyczne kliniczne.                                                                                                                                                       |
| <i>Seal 2013</i> [86]         | Niewłaściwa populacja. | W ramach badań dla ENZ, do przeglądu włączono badanie przeprowadzone w populacji chorych stosujących uprzednio chemioterapię.                                                                                    |
| <i>Vaishampayan 2015</i> [87] | Niewłaściwa metodyka.  | Przegląd niesystematyczny (brak strategii wyszukiwania, predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia badań, brak oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy).                             |
| <i>Virgo 2017</i> [88]        | Niewłaściwa metodyka.  | Wytyczne kliniczne ASCO 2017 (wraz z erratą).                                                                                                                                                                    |
| <i>Zustovich 2016</i> [89]    | Niewłaściwa populacja. | Przegląd systematyczny, w którym wyniki przedstawione jako opis konkretnych badań, natomiast wnioski przedstawiono łącznie dla chorych na mCRPC nieleczonych oraz leczonych uprzednio chemioterapeutycznie.      |

## 7.6.2. II etap

**Tabela 75.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

| Badanie                      | Powód wykluczenia      | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Behl 2017 [90]</i>        | Niewłaściwa populacja. | Retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym porównywano charakterystykę chorych na mCRPC, AA pod kątem wzorców leczenia, przestrzegania zaleceń terapeutycznych i częstości występowania redukcji dawek leków. Ponadto, ponad 20% chorych w grupie ENZ stosowało wcześniej chemioterapię.                                                                                                                                 |
| <i>Bosso 2017 [91]</i>       | Niewłaściwa populacja. | Badanie oceniające czynniki prognostyczne związane z wpływem PSA na poprawę OS, w którym w grupie chorych leczonych ENZ większość chorych stosowała wcześniej chemioterapię (105 (81,4%) chorych było uprzednio leczonych docetakselem, 61 (47,3%) chorych kabazytakselem). Wyniki przedstawiono natomiast dla chorych ogółem, przez co niemożliwe jest wyodrębnienie grupy chorych niestosujących wcześniej chemioterapii. |
| <i>Bryce 2017 [92]</i>       | Niewłaściwa metodyka.  | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Devlin 2017 [93]</i>      | Niewłaściwa metodyka.  | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Fuerea 2016 [94]</i>      | Niewłaściwa populacja. | Badanie oceniające związek między spadkiem stężenia PSA a odpowiedzią na leczenie ENZ, AA oraz orteronelem, w którym 90 (76%) chorych ogółem stosowało uprzednio chemioterapię. Niemożliwe jest określenie ilu chorych z spośród 69 chorych leczonych ENZ lub 31 chorych leczonych AA stosowało wcześniej chemioterapię.                                                                                                    |
| <i>Heidenreich 2016 [95]</i> | Niewłaściwa metodyka.  | Analiza post-hoc do wykluczonego badania <i>TERRAIN</i> (publikacja <i>Shore 2016</i> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Hoshi 2017 [96]</i>       | Niewłaściwa metodyka.  | Badanie retrospektywne, w którym brało udział 20 chorych na mCRPC leczonych ENZ oraz 8 chorych leczonych AA uprzednio niestosujących docetakselu.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Hung 2016 [97]</i>        | Niewłaściwa populacja. | Badanie, w którym oceniano jak na podstawie pierwotnej odpowiedzi na leczenie ADT można przewidzieć wyniki leczenia ENZ/AA. W badaniu 27 (34%) chorych ogółem stosowało wcześniej docetaksel. Nieznana jest liczba chorych leczonych wcześniej docetakselem w obu grupach chorych - leczonych ENZ (N=29 chorych) lub AA (N=51 chorych).                                                                                     |
| <i>Karantanos 2016 [98]</i>  | Niewłaściwa populacja. | Badanie retrospektywne oceniające wpływ parametrów metabolicznych chorych na CRPC na odpowiedź na leczenie ENZ lub AA. W badaniu brało udział 25 chorych leczonych ENZ i 36 chorych leczonych AA. 17 (28%) chorych ogółem stosowało wcześniej chemioterapię. Autorzy badania nie podali informacji ilu chorych z danej grupy leczono wcześniej chemioterapeutycznie. Wyniki                                                 |

| Badanie                      | Powód wykluczenia       | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                         | przedstawiono łącznie dla chorych leczonych ENZ i AA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Kim 2016 [99]</i>         | Niewłaściwa metodyka.   | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Kim 2017 [100]</i>        | Niewłaściwa metodyka.   | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Kimura 2016 [101]</i>     | Niewłaściwa metodyka.   | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Kimura 2017 [102]</i>     | Niewłaściwa metodyka.   | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Matsubara 2017a [103]</i> | Niewłaściwa metodyka.   | Badanie retrospektywne, w którym oceniano efekty terapii sekwencyjnej ENZ/AA w I etapie oraz docetakselem lub ENZ/AA w II etapie u chorych na mCRPC nieleczonych wcześniej chemioterapią. W badaniu przedstawiono wyniki po zastosowaniu I etapie leczenia (ENZ lub AA), jednakże nie zdefiniowano czy zastosowaną terapię I etapu stanowił ENZ czy AA. |
| <i>Maughan 2016 [104]</i>    | Niewłaściwa populacja.  | Badanie retrospektywne, w którym oceniano efekty terapii sekwencyjnej ENZ/AA. W grupie chorych leczonych AA, 32% chorych stosowało wcześniej docetaksel.                                                                                                                                                                                                |
| <i>Miyake 2016b [105]</i>    | Niewłaściwa populacja.  | Badanie, w którym porównywano 3 schematy terapeutyczne: terapię ENZ/AA, terapię ENZ po AA (lub na odwrót) oraz terapię ENZ po AA (lub na odwrót) z zastosowaniem docetakselu lub kabazytakselu pomiędzy ENZ/AA u chorych na mCRPC. Autorzy badania nie podali informacji, czy chorzy stosowali wcześniej chemioterapię.                                 |
| <i>Miyake 2017 [106]</i>     | Niewłaściwa metodyka.   | Badanie retrospektywne porównujące ENZ vs AA, przeprowadzone w podgrupach podzielonych ze względu na prognostyczne parametry kinetyczne (chorzy z czasem do osiągnięcia nadiru PSA $\leq 19$ lub 14 tyg. albo $>19$ lub 14 tygodni).                                                                                                                    |
| <i>Miyoshi 2017 [107]</i>    | Niewłaściwa populacja.  | Badanie retrospektywne porównujące terapię ENZ vs AA, w którym oceniano wpływ wskaźnika oceniającego stan kości chorych na mCRPC jako wskaźnika predykcyjnego dla OS. 20 (50%) chorych ogółem było uprzednio leczonych docetakselem.                                                                                                                    |
| <i>Mori 2017 [108]</i>       | Niewłaściwa populacja.  | Badanie retrospektywne przeprowadzone w populacji chorych na CRPC stosujących terapię sekwencyjną ENZ/AA. W grupie ENZ stosowanym przed AA 23 (50%) chorych, a grupie AA stosowanym przed ENZ 9 (39%) chorych stosowało wcześniej docetaksel.                                                                                                           |
| <i>Penson 2016 [109]</i>     | Niewłaściwy komparator. | Badanie <i>STRIVE</i> , w którym ENZ porównywano z bikalutamidem, który nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim (brak odnalezionych badań porównujących AA vs bikalutamid w III etapie przeglądu).                                                                                         |
| <i>Pilon 2017 [110]</i>      | Niewłaściwa populacja.  | Badanie retrospektywne przeprowadzone w populacji chorych na CRPC stosujących ENZ, AA, bikalutamid lub chemioterapię, w którym brało udział 440 (74,3%) chorych z grupy ENZ oraz 707                                                                                                                                                                    |

| Badanie                   | Powód wykluczenia           | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                             | (66,3%) chorych z grupy AA z przerzutami. Autorzy badania nie podali informacji na temat stosowanej uprzednio chemioterapii oraz niepowodzeniu terapii supresji androgenowej u chorych leczonych ENZ/AA.                                                         |
| <i>Pilon 2017a</i> [111]  | Niewłaściwe punkty końcowe. | Badanie, w którym porównywano wzorce leczenia i charakterystykę chorych leczonych ENZ oraz AA.                                                                                                                                                                   |
| <i>Saad 2017</i> [112]    | Niewłaściwa metodyka.       | Badanie, w którym analizie poddano chorych z badania <i>PREVAIL</i> z powikłaniami kostnymi. W badaniu nie podano liczebności chorych w grupie, a jedynie łącznie dla ENZ i PLC.                                                                                 |
| <i>Shore 2016</i> [113]   | Niewłaściwy komparator.     | Badanie <i>TERRAIN</i> , w którym ENZ porównywano z bikalutamidem, który nie stanowił komparatora w analizie ani nie mógł stanowić wspólnej referencji w porównaniu pośrednim (brak odnalezionych badań porównujących AA vs bikalutamid w III etapie przeglądu). |
| <i>Skaltsa 2017</i> [114] | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Taplin 2017</i> [115]  | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>PREVAIL</i> .                                                                                                                                                                                                                        |

### 7.6.3. III etap

Tabela 76.

#### Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap

| Badanie                    | Powód wykluczenia           | Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Attard 2015</i> [116]   | Niewłaściwa populacja.      | Ocena wyników z badania <i>COU-AA-302</i> w podgrupach, w zależności od występowania genu ERG (ang. <i>ETS-related gene</i> - gen związany z ETS (ang. <i>erythroblastosis virus E26 transforming sequence</i> – sekwencja transformująca wirusa E26 erythroblastozy)). Niemożliwe wykonanie porównania pośredniego z badaniem <i>PREVAIL</i> . |
| <i>Bellmunt 2016</i> [117] | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>COU-AA-302</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Miller 2017</i> [118]   | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>COU-AA-302</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Morris 2015</i> [119]   | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza i omówienie wyników z badania <i>COU-AA-302</i> w kontekście oceny rPFS jako biomarkera odpowiedzi na leczenie u chorych na mCRPC.                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Ryan 2015</i> [120]     | Niewłaściwe punkty końcowe. | Finalna analiza OS w badaniu <i>COU-AA-302</i> . Ze względu na znacznie rozbieżny okres obserwacji względem badania <i>PREVAIL</i> niemożliwe jest wykonanie porównania pośredniego.                                                                                                                                                            |
| <i>Saad 2015</i> [121]     | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>COU-AA-302</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Smith 2015</i> [122]    | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>COU-AA-302</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Smith 2017</i> [123]    | Niewłaściwa metodyka.       | Analiza post-hoc badania <i>COU-AA-302</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Ye 2017</i> [124]       | Niewłaściwe punkty końcowe. | Badanie randomizowane porównujące AA vs PLC. Brak punktów końcowych, które w zbieżnym                                                                                                                                                                                                                                                           |

---

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz                                                                                    |
|---------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |                   | z badaniem <i>PREVAIL</i> okresie obserwacji można zestawić w ramach porównania pośredniego. |

---



## 7.7. Skale oceny jakości badań

**Tabela 77.**  
**Kryteria Cook**

| Kryteria Cook                                                                                                                 | Tak/Nie |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze:                                                                                                |         |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:                                                                           |         |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:                                                        |         |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:                                                        |         |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:                                                                             |         |
| Podsumowanie<br>(ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) |         |

**Tabela 78.**  
**Skala AMSTAR 2**

| Domena |                                                                                                                                               | Publikacja       |            | Publikacja       |           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|------------------|-----------|
|        |                                                                                                                                               | Domena krytyczna | Odpowiedź  | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| 1.     | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?                                                       |                  | Tak<br>Nie |                  |           |
| 2.     | Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu? | TAK              | Tak<br>Nie |                  |           |
| 3.     | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?                                            |                  | Tak<br>Nie |                  |           |
| 4.     | Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?                                                                                           | TAK              | Tak<br>Nie |                  |           |
| 5.     | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                   |                  | Tak<br>Nie |                  |           |
| 6.     | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?                                                                     |                  | Tak<br>Nie |                  |           |
| 7.     | Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?                                                                   | TAK              | Tak<br>Nie |                  |           |
| 8.     | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze                                                                                                      |                  | Tak        |                  |           |

| Domena                           |                                                                                                                                                                                                           | Publikacja                                  |            | Publikacja       |           |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|------------------|-----------|
|                                  |                                                                                                                                                                                                           | Domena krytyczna                            | Odpowiedź  | Domena krytyczna | Odpowiedź |
|                                  | schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?                                                                                                                                                         |                                             | Nie        |                  |           |
| 9.                               | Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i> ) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?                                                 | TAK                                         | Tak<br>Nie |                  |           |
| 10.                              | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?                                                                                                                           |                                             | Tak<br>Nie |                  |           |
| 11.                              | Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)                                                                                   | TAK                                         | Tak<br>Nie |                  |           |
| 12.                              | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) |                                             | Tak<br>Nie |                  |           |
| 13.                              | Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?                                                        | TAK                                         | Tak<br>Nie |                  |           |
| 14.                              | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?                                                                                                             |                                             | Tak<br>Nie |                  |           |
| 15.                              | Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)               | TAK                                         | Tak<br>Nie |                  |           |
| 16.                              | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?                                                                                                          |                                             | Tak<br>Nie |                  |           |
| Jakość przeglądu systematycznego |                                                                                                                                                                                                           | wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska |            |                  |           |

przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

**Tabela 79.**  
**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?               |                   |               |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę? |                   |               |
| Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?  |                   |               |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?            |                   |               |
| Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?             |                   |               |
| <b>SUMA PUNKTÓW</b>                                              |                   |               |

**Tabela 80.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych**

| SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE                                                                                                                                            |                                                                                                    |                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 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 | *                    |
|                                                                                                                                                                                                           | b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności        | *                    |
|                                                                                                                                                                                                           | c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)                                  |                      |
|                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                    | .....<br>(max. ****) |

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                     |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------|
|                                                                            | 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                                                                                                                                                                                                                                             |   |                     |
| <b>Porównywalność</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                     |
| 1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy            | a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)                                                                                                                                                                        | * | .....<br>(max. **)  |
|                                                                            | b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)                                                                                                                         | * |                     |
| <b>Punkt końcowy</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |                     |
| 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                                                                                                                                                                                                | * | .....<br>(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 81.**  
**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

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

**Tabela 82.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

| Domena                                                                                       | Zakres oceny<br>(informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)                                                                                                                                                     | Ocena ryzyka                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                    |
| Losowy przydział do grup<br>(ang. <i>random sequence generation</i> )                        | Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |
| Utajnienie kodu randomizacji<br>(ang. <i>allocation concealment</i> )                        | Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b> |                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                    |

| Domena                                                                                                                                                                                                   | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)                                                                                                                                                                                                     | Ocena ryzyka                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)                                                    | Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                              |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)                                                               | Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                              |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |
| <b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                              |
| Wybiórcze raportowanie                                                                                                                                                                                   | Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |
| <b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                              |
| Inne źródła błędów                                                                                                                                                                                       | Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul> |

**Tabela 83.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|-------------|----------------|--------------|
|-------------|----------------|--------------|

| Typ badania                            | Rodzaj badania | Opis podtypu                                                                                                                          |
|----------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przeгляд systematyczny RCT             | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT                                                                        |
|                                        | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy                                                                                            |
| Badanie eksperymentalne                | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją |
|                                        | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją                                                            |
|                                        | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>                                                   |
|                                        | IID            | Badanie jednoramienne                                                                                                                 |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA           | Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych                                                                                           |
|                                        | IIIB           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną                                                |
|                                        | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną                                                 |
|                                        | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną                                              |
|                                        | IIIE           | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)                                                                 |
| Badanie opisowe                        | IVA            | Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>                                                                              |
|                                        | IVB            | Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>                                                                                      |
|                                        | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów                                                                                                          |
|                                        | IVD            | Opis przypadku                                                                                                                        |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów                                  |

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

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

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

## 7.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 84.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

| Badanie (publikacja)                            | OBS, mediana [mies.] | Interwencja |   | Kontrola |   | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|-------------------------------------------------|----------------------|-------------|---|----------|---|-------------|-------------|----|
|                                                 |                      | n (%)       | N | n (%)    | N |             |             |    |
|                                                 |                      |             |   |          |   |             |             |    |
| GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego – |                      |             |   |          |   |             |             |    |

**Tabela 85.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

| Badanie (publikacja)                            | OBS, mediana [mies.] | Interwencja  |   | Kontrola     |   | MD (95% CI) | IS |
|-------------------------------------------------|----------------------|--------------|---|--------------|---|-------------|----|
|                                                 |                      | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N |             |    |
|                                                 |                      |              |   |              |   |             |    |
| GRADE: jakość danych –, waga punktu końcowego – |                      |              |   |              |   |             |    |



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

**Tabela 86.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr                                                                                                                                   | Zadanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1.                                                                                                                                   | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul> | Tak, Rozdziały 3.4 i 3.5.                                                                                                                                |
| 2.                                                                                                                                   | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, Rozdział 3.3                                                                                                                                        |
| 3.                                                                                                                                   | Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tak, Rozdziały 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.16                                                                                                              |
| 4.                                                                                                                                   | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Tak, Rozdziały 3.4.3 i 3.5.3                                                                                                                             |
| 5.                                                                                                                                   | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Tak, Rozdział 7.2                                                                                                                                        |
| 6.                                                                                                                                   | 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 3.3.3, 3.4.3, 3.5.3                                                                                                                       |
| 7.                                                                                                                                   | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |

| <b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b> |                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nr                                                                                                                                          | Zadanie                                                                                                                                                                                                                     | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 7.1                                                                                                                                         | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.2                                                                                                                                         | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania                                                                                                                                                                 | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.3                                                                                                                                         | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii                                                                                                                                                                    | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.4                                                                                                                                         | Charakterystyki grupy osób badanych                                                                                                                                                                                         | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.5                                                                                                                                         | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane                                                                                                                                                               | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.6                                                                                                                                         | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu                                                                                                                                                                 | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.7                                                                                                                                         | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem                                                                                                                                      | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 7.8                                                                                                                                         | Wskazania źródeł finansowania badania                                                                                                                                                                                       | Tak, Rozdział 7.5                                                                                                                                        |
| 8.                                                                                                                                          | 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 3.11, 3.12, 3.13, 3.15, 3.16                                                                                                              |
| 9.                                                                                                                                          | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA.                      | Tak, Rozdział 3.18                                                                                                                                       |

## 8. Spis tabel

|                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I .....                                                                                                       | 27  |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II .....                                                                                                       | 32  |
| Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III .....                                                                                                      | 39  |
| Tabela 4. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....                                                                                                   | 45  |
| Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....                                                                                                                        | 52  |
| Tabela 6. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy* .....                                                                                                         | 61  |
| Tabela 7. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>PREVAIL</i> oraz <i>COU-AA-302</i> .....    | 65  |
| Tabela 8. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>Miyake 2016</i> oraz <i>Salem 2017</i> .... | 81  |
| Tabela 9. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                                                                                        | 88  |
| Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badania <i>PREVAIL</i> oraz <i>COU-AA-302</i> .....                                                      | 97  |
| Tabela 11. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....                                                                                | 100 |
| Tabela 12. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                                                                  | 106 |
| Tabela 13. Czas przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                                                                    | 110 |
| Tabela 14. Zmiana w wynikach dotyczących oceny jakości życia na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                                             | 117 |
| Tabela 15. Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                                                             | 119 |
| Tabela 16. Częstość występowania zmian jakości życia na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                                                     | 121 |

---

|                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 17. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                          | 124 |
| Tabela 18. Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania <i>PREVAIL</i> ....                                  | 128 |
| Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                         | 130 |
| Tabela 20. Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                    | 131 |
| Tabela 21. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                    | 133 |
| Tabela 22. Czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                   | 136 |
| Tabela 23. Częstość występowania pierwszego powikłania kostnego na podstawie<br>badania <i>PREVAIL</i> .....                 | 138 |
| Tabela 24. Zmiana w wynikach dotyczących oceny nasilenia bólu na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                   | 140 |
| Tabela 25. Czas do zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                      | 142 |
| Tabela 26. Częstość występowania zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badania<br><i>PREVAIL</i> .....                     | 144 |
| Tabela 27. Porównanie pośrednie częstości występowania zgonów na podstawie badań<br><i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> ..... | 148 |
| Tabela 28. Porównanie pośrednie czasu przeżycia całkowitego na podstawie badań<br><i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....   | 151 |
| Tabela 29. Porównanie pośrednie zmian jakości życia na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i<br><i>COU-AA-302</i> .....           | 156 |

---

---

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 30. Porównanie pośrednie zmian jakości życia na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> – analiza wrażliwości.....           | 158 |
| Tabela 31. Porównanie pośrednie czasu do pogorszenia jakości życia na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                 | 161 |
| Tabela 32. Porównanie pośrednie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....       | 163 |
| Tabela 33. Porównanie pośrednie częstości występowania progresji choroby na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....           | 165 |
| Tabela 34. Porównanie pośrednie częstości występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....      | 167 |
| Tabela 35. Porównanie pośrednie czasu do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> ..... | 170 |
| Tabela 36. Porównanie pośrednie częstości stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> ..... | 172 |
| Tabela 37. Porównanie pośrednie czasu do zwiększenia nasilenia bólu na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                | 176 |
| Tabela 38. Częstość występowania zgonów na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                                                          | 178 |
| Tabela 39. Częstość występowania 12- i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                     | 178 |
| Tabela 40. Ocena jakości życia według skali ESAS na podstawie badania <i>Salem 2017</i> ....                                                   | 179 |
| Tabela 41. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany jakości życia na podstawie badania <i>Salem 2017</i> .....                         | 180 |
| Tabela 42. Częstość występowania zmęczenia na podstawie badania <i>Salem 2017</i> .....                                                        | 182 |
| Tabela 43. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                                           | 183 |

---

---

|                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 44. Częstość występowania progresji choroby na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                                                           | 184 |
| Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                                                      | 184 |
| Tabela 46. Częstość stosowania leczenia przeciwnowotworowego na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                                                 | 185 |
| Tabela 47. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie badań <i>Miyake 2016a, Matsubara 2017</i> oraz <i>Terada 2017</i> .....                | 187 |
| Tabela 48. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badań <i>Miyake 2016a, Matsubara 2017</i> oraz <i>Terada 2017</i> .....               | 187 |
| Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                     | 191 |
| Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badania <i>PREVAIL</i> – analiza w podgrupach.....               | 195 |
| Tabela 51. Częstość występowania zgonów zaistniałych w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent deaths</i> ) na podstawie badania <i>PREVAIL</i> ..... | 196 |
| Tabela 52. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                  | 197 |
| Tabela 53. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                           | 199 |
| Tabela 54. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                  | 203 |
| Tabela 55. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> – analiza w podgrupach.....                            | 206 |
| Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                                           | 210 |

---

---

|                                                                                                                                                                       |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>PREVAIL</i> – analiza w podgrupach .....                                               | 216 |
| Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>PREVAIL</i> .....                                         | 221 |
| Tabela 59. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>PREVAIL</i> – analiza w podgrupach....                    | 227 |
| Tabela 60. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....        | 232 |
| Tabela 61. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                     | 234 |
| Tabela 62. Porównanie pośrednie częstości występowania działań niepożądanych na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                              | 236 |
| Tabela 63. Porównanie pośrednie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                     | 238 |
| Tabela 64. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> .....                              | 243 |
| Tabela 65. Porównanie pośrednie częstości występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badań <i>PREVAIL</i> i <i>COU-AA-302</i> ..... | 247 |
| Tabela 66. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Miyake 2016</i> .....                                                                  | 250 |
| Tabela 67. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™ .....                                                         | 257 |
| Tabela 68. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Xtandi™ .....                                                 | 259 |

---

---

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 69. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla enzalutamidu w populacji docelowej .....            | 285 |
| Tabela 70. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap ..... | 286 |
| Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....    | 286 |
| Tabela 72. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....                                | 287 |
| Tabela 73. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....                                                                | 289 |
| Tabela 74. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap .....                                                       | 319 |
| Tabela 75. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap .....                                                      | 320 |
| Tabela 76. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – III etap .....                                                     | 323 |
| Tabela 77. Kryteria Cook .....                                                                                                            | 324 |
| Tabela 78. Skala AMSTAR 2 .....                                                                                                           | 324 |
| Tabela 79. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....                                                                                      | 326 |
| Tabela 80. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....             | 326 |
| Tabela 81. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....                                                                        | 327 |
| Tabela 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....                                                               | 328 |
| Tabela 83. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....                                                 | 330 |
| Tabela 84. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....                                                                         | 331 |
| Tabela 85. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....                                                                                | 331 |

---



---

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 86. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ..... | 332 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

---

---

## 9. Spis rysunków


Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I .....30

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II .....37

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III .....42

---

## 10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
2. 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
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga®, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
5. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
6. Cook D. J., Mulrow C. D., Haynes R. B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997, 126 (5): 376-380
7. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), *Management of Safety Information from Clinical Trials. Report of CIOMS Working Group VI*, Genewa 2005
8.  Xtandi™ (enzalutamid) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprivacją androgenów oraz u których chemioterapia nie jest jeszcze klinicznie. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, 2017 r.
9. Food and Drug administration, *FDA Public Workshop on Clinical Trial Endpoints in Prostate Cancer*, Bethesda 2004, [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B1\\_03\\_04-FDA-Tab4.htm](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B1_03_04-FDA-Tab4.htm) (data dostępu: 02.11.2017 r.)

10. Ford J., Cummins E., Sharma P. i in., *Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours*, Health Technology Assessment 2013, 17 (29): 1-385
11. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004, 328: 1490
12. Higgins J. P. T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
13. 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): 2450-2456
14. Izumi K., Mizokami A., Namiki M. i in., *Enzalutamide versus abiraterone as a first-line endocrine therapy for castrationresistant prostate cancer (ENABLE study for PCa): a study protocol for a multicenter randomized phase III trial*, BMC Cancer 2017, 17 (677): 1-6
15. 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
16. 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. 2005, 61 (3): 687-694
17. Kozłowski R., *Cytostatyki oraz inne metody stosowane w terapii hormonoopornego raka stercza*, 2009, <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?1661> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
18. Maughan B. L., Lubner B., Nadal R. i in., *Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study*, Prostate 2016: 1-8
19. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7), <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable> (data dostępu: 02.11.2017 r.)

- 
20. MSD Manual, *Clinical Chemistry SI Conversion Factors*, 2017, <http://www.msdsmanual.com/appendixes/reference-guides/clinical-chemistry-si-conversion-factors> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  21. National Institute for Health and Care Excellence, *Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated*, 2016, 1-45
  22. National Institute for Health and Care Excellence, *Enzalutamide (Xtandi™) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic hormone relapsed prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated*, 2015, 1-373
  23. Norgaard M., Jensen A. O., Jacobsen J. B. i in., *Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)*, J Urol. 2010,184 (1): 162-167
  24. Ocana A., Tannock I. F., *When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?*, JNCI 2011, 103 (1): 16-20
  25. 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
  26. Scher H. I., Warren M, Heller G, *The Association between Measures of Progression and Survival in Castrate-Metastatic Prostate Cancer*, Clin Cancer Res, 2007;13:1488-1492
  27. Shea B. J., Reeves B. C., Wells G. A. i in., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*, BMJ 2017: 358 (j4008): 1-8
  28. Stang A., Poole C., Bender R., *Common problems related to the use of number needed to treat*, Journal of Clinical Epidemiology 2010, 63: 820-825
  29. Unitslab, *Alkaline Phosphatase (ALP)*, 2017, <http://unitslab.com/node/55> (data dostępu: 02.11.2017 r.)
  30. 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](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)

31. 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

### **Badania włączone do analizy – I etap**

32. de Nunzio C., Presicce F., Giacinti S., i in., *Castration resistance prostate cancer: What is in the pipeline?*, *Minerva Urologica e Nefrologica* 2017, doi: 10.23736/S0393.17.02976-9

33. Hoffman-Censits J., Kelly W. K., *Practical guide to the use of enzalutamide*, *Can J Urol* 2014, 21 (1): 64-69

34. Poorthuis M. H. F., Vernooij R. W. M., van Moorselaar R. J. A., i in., *First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials*, *BJU International* 2017, 119: 831-845

35. Ramadan W. H., Kabbara W. K., Al Basiouni Al Masri H. S., *Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, *OncoTargets and Therapy* 2015, 8: 871-876

36. Roviello G., Cappelletti M. R., Zanotti L, i in., *Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer. A meta-analysis of randomized trials*, *Medicine* 2016, 95 (43): 1-6

37. 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* 2016, 61: 111-121

38. 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* 2017, 19 (2): 196-202

### **Badania włączone do analizy – II etap**

---

- 
39. Alumkal J. J., Chowdhury S., Lortolipon Y. i in., *Effect of Visceral Disease Site on Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide in the PREVAIL Trial*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2017, 15 (5): 610-617
40. Beer T. M., Armstrong A. J., Rathkopf D. E. i in., *Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy*, *New England Journal of Medicine* 2014, 371: 424-433
41. Beer T. M., Armstrong A. J., Rathkopf D. i in., *Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study*, *European Urology* 2017, 71 (2): 151-154
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)
43. European Medicines Agency, *Assessment report. Xtandi (enzalutamide)*, EMA/CHMP/607459/2014, London 2014
44. Evans C. P., Higano C. S., Keane T. i in., *The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer*, *European Urology* 2016. 70 (4): 675-683
45. Graff J. N., Baciarello G., Armstrong A. J. i in., *Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL*, *Annals of Oncology* 2016, 27: 286-294
46. Lortolipon Y., Miller K., Sternberg C. N. i in., *Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial*, *Lancet Oncology* 2015, 16 (5): 509-521
47. Matsubara N., Yamada Y., Tabata K. I. i in., *Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naïve Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2017, 1-7
48. Miyake H., Hara T., Terakawa T. i in., *Comparative Assessment of Clinical Outcomes Between Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Patients With Docetaxel-Naïve*
-

---

*Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Experience in Real-World Clinical Practice in Japan*, Clinical Genitourinary Cancer 2017, 15 (2): 313-319

49. Miyake H., Hara T., Tamura K. i in., *Comparative Assessment of Efficacies Between 2 Alternative Therapeutic Sequences With Novel Androgen Receptor-Axis-Targeted Agents in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, Clinical Genitourinary Cancer 2017, 15 (4): 1-7
50. Salem S., Komisarenko M., Timilshina N. i in., *Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Symptom Burden of Patients with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer*, Clinical Oncology 2017, 29 (9): 601-608
51. Terada N., Maughan B. L., Akamatsu S. i in., *Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration*, International Journal of Urology 2017, 24 (6): 441-448

### **Badania włączone do analizy – III etap**

52. Basch E., Autio K., Ryan C. J. i in., *Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial*, Lancet Oncology 2013, 14: 1193-1199
53. Cella D., Li S., Li T. i in., *Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate*, The Journal Of Community And Supportive Oncology 2016, 14 (4): 148-154
54. European Medicines Agency, *Assessment report. Zytiga (abiraterone)*, EMA/CHMP/755312/2012, London 2012
55. Rathkopf D. E., Smith M. R., de Bono J. S. i in., *Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302)*, European Urology 2014, 66 (5): 815-825
56. Ryan C. J., Smith M. R., de Bono J. S. i in., *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy*, New England Journal of Medicine 2013, 368:138-148

### **Ocena stosunku korzyści do ryzyka i dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

---



57. Astellas, *Periodic Safety Update Report for enzalutamide Brand name: Xtandi™*, 31 Aug 2016 - 30 Aug 2017

58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi™, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf) (data dostępu: 02.11.2017 r.)

59. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Xtandi™, [https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPageshttps://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F\\_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+390935](https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPageshttps://dap.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+390935) (data dostępu: 02.11.2017 r.)

60. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 24-27 October 2016*, EMA/PRAC/127425/2017, London 2016

61. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes for the meeting on 3-6 July 2017*, EMA/PRAC/631448/2017, London 2017

62. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 6-9 June 2017*, EMA/PRAC/478147/2017, London 2017

63. European Medicines Agency, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 6-9 March 2017*, EMA/PRAC/287540/2017, London 2017

64. Food and Drug Administration, *Highlights of Prescribing Information. Xtandi™ (enzalutamide) capsules*, Revised: 07/2017, 1-24

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

65. Al-Asaad S., Winquist E., *Secondary hormonal manipulation in castration resistant prostate cancer*, The Canadian Journal of Urology 2014, 21 (1): 37-41

66. Aragon-Ching J. B., *Further analysis of PREVAIL: enzalutamide use in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Asian Journal of Andrology 2014, 16: 803-804

67. 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): 3436-3448
68. Bennett L. L., Ingason A., *Enzalutamide (Xtandi) for patients with metastatic, resistant prostate cancer*, *Annals of Pharmacotherapy* 2014, 48 (4): 530-537
69. Chopra A., Georgieva M., Lopes G. i in., *Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison*, *Prostate* 2017, 77 (6): 639-646
70. Climent M.A., Piulats J.M., Sánchez-Hernández A. i in., *Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012, 83: 341-352
71. Corfield J., Crozier J., Joshua A. M. i in., *Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer*, *BJU International* 2016, 118 (3): 8-13
72. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., i in., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*, *European Urology* 2017, 71 (4): 630-642
73. 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): 1537-1547
74. Deshmukh R. R., Schmitt S. M., Hwang C. i in., *Chemotherapeutic inhibitors in the treatment of prostate cancer*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2014, 15 (1): 11-22
75. Dinh J. A., Baker D., Chahal M., *Therapy Update for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Consultant Pharmacist* 2016, 31 (10): 581-592
76. Fitzpatrick J. M., Bellmunt J., Fizazi K. i in., *Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel*, *European Journal of Cancer* 2014, 50: 1617-1627
77. Golshayan A. R., Antonarakis E. S., *Enzalutamide: an evidence-based review of its use in the treatment of prostate cancer*, *Core Evidence* 2013, 8: 27-35
-

- 
78. 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: 467-479
  79. Kang M., Jeong C.W., Kwak C. i in., *Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials*, Oncotarget. 2017, 8 (35): 59690-59697
  80. Massoudi M., Balk M., Yang H. i in., *Number needed to treat and associated incremental costs of treatment with enzalutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer*, Journal of Medical Economics 2017, 20 (2): 121-128
  81. Moreira R. B., Debiasi M., Francini E. i in., *Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials*, Oncotarget 2017, 8 (48): 84572-84578
  82. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. i in., *EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer*, European Urology 2011, 59: 572-583
  83. 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 and Prostatic Diseases 2016, 19:111-121
  84. Pal K. S., Stein C. A., Sartor O., *Enzalutamide for the treatment of prostate cancer*, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013, 14 (5): 1-12
  85. Ponholzer A., Loidl W., Bektic J. i in., *Austrian recommendations on Targeted Hormone Therapy for metastatic, castration-resistant prostate cancer*, Wien Klin Wochenschr 2016, 128 (3-4): 156-163
  86. Seal B. S., Asche C. V., Puto K. i in., *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): 872-990
  87. Vaishampayan U. N., *Sequences and combinations of multifaceted therapy in advanced prostate cancer*, Current Opinion in Oncology 2015, 27 (3): 201-208
-

- 
88. Virgo K. S., Basch E., Loblaw D. A. i in., *Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion*, J Clin Oncol 2017, 35 (17): 1952-1964 wraz z erratą
89. Zustovich F., Pastorelli D., *Therapeutic management of bone metastasis in prostate cancer: an update*, Expert Review of Anticancer Therapy 2016, 6: 1-13

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

90. Behl A. S., Ellis L. A., Pilon D. i in., *Medication Adherence, Treatment Patterns, and Dose Reduction in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Abiraterone Acetate or Enzalutamide*, American Health & Drug Benefits 2017, 10 (6): 296-303
91. Bosso D., Pagliuca M., Sonpavde G. i in., *PSA declines and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide: A retrospective case-report study*, Medicine 2017, 96 (24): 1-4
92. Bryce A. H., Alumkal J. J., Armstrong A. i in., *Radiographic progression with nonrising PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of PREVAIL*, Prostate Cancer Prostatic Diseases 2017, 20: 221-227
93. Devlin N., Herdman M., Pavesi M. i in., *Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial*, Health Qual Life Outcomes 2017, 15 (130): 1-9
94. 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 2016, 61: 44-51
95. Heidenreich A., Chowdhury S., Klotz L. i in., *Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial*, European Urology 2017, 71 (4): 534-542 (epub 2016)
-

- 
96. Hoshi S., Numahata K., Ono K. i in., *Treatment sequence in castration-resistant prostate cancer. A retrospective study in the new anti-androgen era*, *Molecular and Clinical Oncology* 2017, 7: 601-603
  97. 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, 14 (5): 381-388
  98. Karantanos T., Karanika S., Gignac G., *Uncontrolled diabetes predicts poor response to novel antiandrogens*, *Endocrine Related Cancer* 2016, 23 (9): 691-698
  99. Kim C. S., Theeuwes A., Kwon D. D. i in., *The PREVAIL trial of enzalutamide in men with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer. Post hoc analysis of Korean patients*, *Investigative and Clinical Urology* 2016, 57 (3): 174-83
  100. Kim C. S., Choi Y. D., Lee S. E. i in., *Post hoc analyses of East Asian patients from the randomized placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer*, *Medicine* 2017, 96 (27): 1-9
  101. Kimura G., Yonese J., Fukagai T. i in., *Enzalutamide in Japanese patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer. A post-hoc analysis of the placebo-controlled PREVAIL trial*, *International Journal of Urology* 2016, 23 (5): 395-403
  102. Kimura G., Ueda T., *Post hoc analysis of Japanese patients from the placebo-controlled PREVAIL trial of enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer – updated results*, *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2017, 47 (3): 262-264
  103. Matsubara N., Yamada Y., Tabata K. I. i in., *Comparison of Sequential Treatment With Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Another Androgen Receptor-Targeted Agent Versus Androgen Receptor-Targeted Agent Followed by Docetaxel in Chemotherapy-Naïve Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2017, 15 (6): 1-43
  104. Maughan B. L., Luber B., Nadal R. i in., *Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. A Retrospective Study*, *Prostate* 2016: 1-8
-

- 
105. Miyake H., Hara T., Ozono S. i in., *Impact of Prior Use of an Androgen Receptor-Axis-Targeted (ARAT) Agent With or Without Subsequent Taxane Therapy on the Efficacy of Another ARAT Agent in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2016; 1-6
106. Miyake H., Hara T., Tamura K. i in., *Independent association between time to prostate-specific antigen (PSA) nadir and PSA progression-free survival in patients with docetaxel-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer receiving abiraterone acetate, but not enzalutamide*, *Urologic Oncology* 2017, 35 (6): 432-437
107. Miyoshi Y., Uemura K., Kawahara T. i in., *Prognostic Value of Automated Bone Scan Index in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide or Abiraterone Acetate*, *Clinical Genitourinary Cancer* 2017, 15 (4): 472-478
108. Mori K., Kimura T., Onuma H. i in., *Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant prostate cancer*, *Prostate*. 2017, 77: 1144-1150
109. Penson D. F., Armstrong A. J., Concepcion R. i in., *Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial*, *Journal of Clinical Oncology* 2016, 34 (18): 2098-2106
110. Pilon D., Behl A. S., Ellis L. A. i in., *Assessment of Real-World Central Nervous System Events in Patients with Advanced Prostate Cancer Using Abiraterone Acetate, Bicalutamide, Enzalutamide, or Chemotherapy*, *American Health & Drug Benefits* 2017, 10 (3): 143-153
111. Pilon D., Behl A. S., Ellis L. A. i in., *Duration of Treatment in Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate or Enzalutamide*, *Journal Managed Care & Specialty Pharmacy* 2017, 23 (2): 225-235
112. Saad F., Ivanescu C., Phung D. i in., *Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials*, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2017, 20: 110-116
113. Shore N. D., Chowdhury S., Villers A. i in., *Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study*, *Lancet Oncology* 2016, 17 (2): 153-163
-

114. Skaltsa K., Ivanescu C., Naidoo S. i in., *Adjusting Overall Survival Estimates after Treatment Switching: a Case Study in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, *Target Oncology* 2017, 12:111-121
115. Taplin M. E., Armstrong A. J., Lin P. i in., *Clinical Outcomes of Chemotherapy Naïve Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer and Low Baseline Prostate Specific Antigen Treated with Enzalutamide vs Placebo*, *Journal Urology*. 2017, 198 (6): 1324-1332

### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – III etap**

116. Attard G., de Bono J. S., Logothetis C. J. i in., *Improvements in Radiographic Progression-Free Survival Stratified by ERG Gene Status in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone*, *Clinical Cancer Research* 2015, 21 (7): 1621-1627
117. 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*, *European Urology* 2016, 69 (5): 924-932
118. Miller K., Carles J., Gschwend J. E. i in., *The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score*, *European Urology* 2017: 1-7
119. Morris M. J., Molina A., Small E. J. i in., *Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results*, *Journal of Clinical Oncology* 2015, 33 (12): 1356-1363
120. Ryan C. J., Smith M. R., Fizazi K. i in., *Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*, *Lancet Oncology* 2015, 16 (2): 152-160
121. Saad F., Shore N., Van Poppel H. i in., *Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302*, *European Urology* 2015, 68 (4): 570-577

- 
122. Smith M. R., Rathkopf D. E., Mulders P. F. i in., *Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, Journal of Urology 2015, 194 (5): 1277-1284
123. Smith M. R., Saad F., Rathkopf D. E. i in., *Clinical Outcomes from Androgen Signaling-directed Therapy after Treatment with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Post Hoc Analysis of COU-AA-302*, European Urology 2017:1-4
124. Ye D., Huang Y., Zhou F. i in., *A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia*, Asian Journal of Urology 2017, 4 (2): 75-85
-