

**Kabazytaksel (Jevtana®)  
w leczeniu opornego na kastrację  
raka gruczołu krokowego z przerzutami**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa  
Sierpień 2018



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, synteza jakościowa i ilościowa, weryfikacja poprawności danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie badań, opracowanie założeń analitycznych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] wyszukiwanie badań;
- [REDACTED] opracowanie założeń analitycznych, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Zlecniodawca analizy:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Cytowanie:**

[REDACTED] Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, sierpień 2018.



## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu (CAB; Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), z progresją choroby podczas terapii docetakselem (DOC) lub po niej, w porównaniu z abirateronem (ABI), enzalutamidem (ENZ) i dichlorkiem radu Ra-223 (RAD) (finansowanymi obecnie w ramach programu lekowego).

Analizowana populacja odpowiada populacji chorych objętej wnioskowanym programem terapeutycznym „Kabazytaksel (preparat Jevtana®) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.

### Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.<sup>1</sup>

W analizie uwzględniono badania pierwotne i wtórne oceniające skuteczność kliniczną i praktyczną kabazytakselu w leczeniu mCRPC z progresją choroby podczas terapii docetakselem lub po niej. Uwzględniono również badania pierwotne oceniające skuteczność kliniczną ABI, ENZ i RAD. Ze względu na odmienny komparator w badaniu RCT dla kabazytakselu (mitoksantron) i w badaniach RCT dla ABI, ENZ, RAD (placebo) oraz heterogeniczność badań brak jest możliwości porównania tych leków.

### Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Jedynym odnalezionym badaniem RCT dla kabazytakselu, badanie TROPIC (N=755) było randomizowanym badaniem klinicznym dotyczącym porównania kabazytakselu z mitoksantronem (oba leki w skojarzeniu z prednizonem) w populacji chorych z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem. Mediana czasu obserwacji wynosiła 12,8 miesiąca.

Ocena skuteczności stosowania **kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem** w oparciu o randomizowane badanie kliniczne TROPIC wykazała:

- **ocena skuteczności:**
  - o wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie CAB niż w grupie MIT:
    - odpowiadające **30% redukcji ryzyka względnego zgonu** (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], p<0,0001);
    - wyniki zaktualizowane: **28% redukcja ryzyka względnego zgonu** (HR=0,72 [0,61; 0,84], p<0,0001);

- o mediana czasu przeżycia była większa w grupie CAB — wyniosła:
  - 15,1 miesiąca [95%CI: 14,1-16,3] w grupie leczonych CAB
  - i 12,7 miesiąca [95%CI: 11,6-13,7] w grupie leczonych MIT;
- o wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji choroby w grupie CAB niż w grupie MIT:
  - odpowiadające 26% redukcji ryzyka względnego progresji (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001);
- o mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była większa w grupie CAB — wyniosła:
  - 2,8 miesiąca w grupie CAB [95%CI: 2,4; 3,0]
  - i 1,4 miesiąca [95%CI: 1,4; 1,7] w grupie MIT (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001);
- o wykazano również różnice istotne statystycznie na korzyść CAB w porównaniu z MIT w zakresie:
  - mediany czasu do progresji nowotworu odpowiadające 39% redukcji ryzyka względnego progresji nowotworu (HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,76], p<0,0001);
  - mediany czasu do progresji PSA odpowiadające 25% redukcji ryzyka względnego progresji PSA (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90], p=0,001),
  - odsetka odpowiedzi nowotworu (RR=3,27 [95%CI: 1,59; 6,73], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,0005, NNT=10 [95%CI: 7; 23])
  - i odsetka odpowiedzi w odniesieniu do stężenia PSA (RR=2,20 [95%CI: 1,68; 2,88], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,15; 0,28], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 4; 7]).

Ze względu na brak zidentyfikowanych badań dotyczących stosowania **kabazytakselu w porównaniu z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223** w docelowej populacji chorych, ani badań ze wspólnym komparatorem, nie jest możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa z kabazytakselom, a próby porównania jakościowego są obciążone istotnymi ograniczeniami. W związku z powyższym przedstawiono zestawienie wyników (w formie tabelarycznej i opisowej) badań RCT:

- badanie TROPIC (kabazytaksel vs leczenie aktywne mitoksantronem);
- badanie COU-AA-301 (abirateron vs placebo, tj. brak leczenia);
- badanie AFFIRM (enzalutamid vs placebo, tj. brak leczenia);
- badanie ALSYMPCA (dichlorek radu Ra-223 vs placebo, tj. brak leczenia; chorzy leczeni i nieleczeni wcześniej DOC).

Zestawienie wyników dla CAB, ABI, ENZ i RAD – przeżycie całkowite:

| TROPIC (porównanie terapii aktywnej z innym leczeniem)            | COU-AA-301 (porównanie terapii aktywnej z brakiem leczenia)           | AFFIRM (porównanie terapii aktywnej z brakiem leczenia) | ALSYMPCA (porównanie terapii aktywnej z brakiem leczenia)                     |
|---|---|---|---|
| mediana obserwacji 12,8/25,5 mies.:                               | mediana obserwacji 12,8/20,2 mies.:                                   | mediana obserwacji 14,4 mies.:                          | analiza przed crossover/w tym leczeniu wcześniej                              |
| CAB 15,1/bd mies. vs MIT 12,7/bd mies. (CAB vs MIT, HR=0,70/0,72) | ABI 14,8/15,8 mies. vs PLA 10,9/11,2 mies. (ABI vs PLA, HR=0,65/0,74) | ENZ 18,4 mies. vs PLA 13,6 mies. (ENZ vs PLA, HR=0,63)  | DOC:<br>RAD 14,9/14,4 mies. vs PLA 11,3/11,3 mies. (RAD vs PLA, HR=0,70/0,70) |

Wyniki odnalezionych badań RCT wskazują, że stosowanie CAB u pacjentów w II linii leczenia mCRPC wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z mitoksantronem – inną terapią możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu. Stosowanie ABI i ENZ u pacjentów w II linii leczenia mCRPC również wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych, ale w porównaniu z placebo, tj. z brakiem leczenia. W przypadku RAD dla podgrupy chorych leczonych wcześniej DOC wykazano korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (brak innych punktów oceny skuteczności w tej podgrupie chorych dla RAD). Biorąc pod uwagę ograniczenia porównania badań między sobą (istotne różnice w projektach badań oraz włączanych do nich populacji pacjentów), wydaje się że nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą.

#### **Dodatkowe dowody dla kabazytakselu w odniesieniu do efektywności praktycznej:**

- efektywność praktyczna:
  - przeżycie całkowite raportowane w badaniu TROPIC (15,1 mies.) mieści się w zakresie median OS z badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu (7-26 mies.);
  - mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu mieściła się w zakresie od 5,2 do 9,1 mies., a więc była większa niż w TROPIC (2,8 mies.);
  - w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu wykazano stabilność (badanie QoLiTime) a nawet poprawę (badanie SEQOND) jakości życia chorych leczonych CAB;
  - w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przerwanie badania z powodu ZN raportowano jedynie u 4 (14%) chorych leczonych CAB w badaniu Kongsted 2016 (oraz u 14% spośród chorych, którzy nie ukończyli 4 cykli leczenia CAB w badaniu QoLiTime), a ZN prowadzące do zgonu u 2%-8% (badania Suner 2016 i QoLiTime); zgony w grupie CAB raportowano u 4%-26% (badanie Sonpavde 2015 i QoLiTime). ZN łącznie, niezależnie od stopnia ciężkości raportowano u

55% chorych w badaniu QoLiTime; ZN stopnia 3./4. łącznie raportowano u ok. 30% chorych w badaniach QoLiTime i Kongsted 2016 oraz ok. 50% w badaniu Stenner 2017.

- programy wczesnego dostępu do leku:
  - jakość życia:
    - w programie EAP w Wielkiej Brytanii analiza 112 pacjentów wykazała, że średnie wyniki dotyczące oceny jakości życia były stabilne z trendem rosnącym wraz z kolejnymi cyklami w badaniu; wskazano również na poprawę w zakresie odczuwania bólu u pacjentów stosujących CAB;
    - W programie EAP w Australii analiza 104 pacjentów wykazała, że jakość życia oceniona w australijskiej praktyce klinicznej u pacjentów kontynuujących leczenie bez progresji choroby pozostaje stabilna wraz z kolejnymi cyklami leczenia kabazytaksem.

Ocena **bezpieczeństwa** stosowania **kabazytakselu** wykazała:

- **ocena bezpieczeństwa** stosowania **kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem** w oparciu o randomizowane badanie kliniczne TROPIC (**populacja chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku**):
  - w grupie chorych leczonych CAB istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonych MIT raportowano występowanie:
    - zgonów (RR=0,83 [95%CI: 0,75; 0,91], p=0,0002; RD=-0,13 [95%CI: -0,20; -0,06], p=0,0001, NNH=na),
    - w tym zgonów w ciągu >30 dni od podania ostatniej dawki leku (RR=0,79 [95%CI: 0,70; 0,88], p<0,0001; RD=-0,15 [95%CI: -0,22; -0,09], p<0,0001, NNH=na);
  - zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia raportowano z większą częstością w grupie chorych leczonych CAB niż w grupie leczonych MIT, odpowiednio: RR=1,08 [95%CI: 1,04; 1,13], p=0,0003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,0002, NNH=14 [95%CI: 9; 30]; RR=1,46 [95%CI: 1,25; 1,70], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,25], p<0,00001, NNH=6 [95%CI: 4; 10]; RR=1,88 [95%CI: 1,49; 2,38], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,12; 0,25], p<0,00001, NNH=6 [95%CI: 5; 9] oraz RR=2,09 [95%CI: 1,41; 3,11], p=0,0003; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14], p=0,0001, NNH=10 [95%CI: 7; 21];
  - neutropenię, neutropenię wymagającą interwencji medycznej, gorączkę neutropeniczną, leukopenię i anemię 3. lub 4. stopnia obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych CAB niż MIT, odpowiednio: RR=1,41 [95%CI: 1,28; 1,56], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,17; 0,30], p<0,00001, NNH=5 [95%CI: 4; 6]; RR=3,04 [95%CI: 2,00; 4,62], p<0,00001;



RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,19],  $p < 0,00001$ , NNH=7 [95%CI: 6; 11]; RR=5,60 [95%CI: 2,19; 14,34],  $p=0,0003$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09],  $p < 0,00001$ , NNH=17 [95%CI: 11; 31]; RR=1,61 [95%CI: 1,40; 1,85],  $p < 0,00001$ ; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33],  $p < 0,00001$ , NNH=4 [95%CI: 4; 6] oraz RR=2,17 [95%CI: 1,26; 3,72],  $p=0,005$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09],  $p=0,004$ , NNH=18 [95%CI: 11; 55];

- o trombocytopenię 3. lub 4. stopnia raportowano z mniejszą częstością w grupie leczonych MIT niż CAB – wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w odniesieniu do parametru RD;
  - o biegunka stopnia 3. lub 4. występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych CAB niż MIT: RR=23,00 [95%CI: 3,12; 169,43],  $p=0,002$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,08],  $p < 0,00001$ , NNH=17 [95%CI: 12; 30];
  - o nudności, wymioty i ból brzucha stopnia 3. lub 4. raportowano rzadziej w grupie chorych leczonych MIT niż CAB, jednakże jedynie dla parametru RD wykazano istotność statystyczną wyników;
- **ocena bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu w programach wczesnego dostępu do leku:**
    - o bezpieczeństwo:
      - opublikowane wyniki europejskie (N=746) programów wczesnego dostępu (EAP+CUP), w których brali udział pacjenci z mCRPC po nieskuteczności docetakselu, stosujący CAB w połączeniu z prednizonem/prednizolonem wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w porównaniu z badaniem TROPIC;
      - wyniki globalne (N=981; brak publikacji pełnotekstowej) programów wczesnego dostępu (EAP) wskazują na zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) łącznie w porównaniu z badaniem TROPIC;
  - **RCT vs programy wczesnego dostępu do leku :**
    - o Stosowanie kabazytakselu związane jest z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że dane z programów *compassionate-use programmes* (CUP) i *expanded-access programmes* (EAP) prowadzonych w populacjach o dużych liczebnościach wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programach EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, istnieniem programu proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytaksem skierowanego do lekarzy i pielęgniarek oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP. Co więcej, zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD zdarzenia

niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka chorych leczonych aktywnie (tj. u ponad 90% chorych leczonych CAB, ENZ i RAD, brak danych dla ABI).

## Wnioski

Kabazytaksel jest lekiem, dla którego we wnioskowanym wskazaniu udowodniono skuteczność w randomizowanym badaniu klinicznym. Ponadto, skuteczność na podobnym poziomie została potwierdzona w badaniach efektywności praktycznej (przeżycie całkowite raportowane w badaniu RCT mieści się w zakresie median przeżycia całkowitego z badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu, a mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu była większa niż w badaniu RCT).

W populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją podczas albo po stosowaniu docetakselu, stosowanie kabazytakselu (dawka 25 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem 10 mg/dzień) związane jest z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych w porównaniu ze stosowaniem mitoksantronu (dawka 12 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem 10 mg/dzień). **Stosowanie kabazytakselu związane jest z ok. 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu i większą medianą przeżycia całkowitego (oraz przeżycia wolnego od progresji choroby) w porównaniu z mitoksantronem.**

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w grupie leczonych kabazytakselom obserwowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę zgonów niż w grupie chorych leczonych mitoksantronem, a istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych łącznie, w tym zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia. Równocześnie w grupie leczonych kabazytakselom obserwowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę zgonów niż w grupie chorych leczonych mitoksantronem. Należy jednak podkreślić, że dane z programów wczesnego dostępu do leku prowadzonych w populacjach o dużych liczebnościach wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programach EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, istnieniem programu proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytakselom skierowanego do lekarzy i pielęgniarek oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP.

Powyższe wyniki jednoznacznie wskazują na przewagę kabazytakselu nad mitoksantronem w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego i istotnie mniejszego ryzyka zgonów przy mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące jakości życia wskazują na poprawę oceny jakości życia lub utrzymywanie się tej oceny na podobnym poziomie podczas przyjmowania kabazytakselu. Wskazuje się również na poprawę w zakresie odczuwania bólu u pacjentów stosujących kabazytaksel.

Kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z doustnym prednizonem w dawce 10 mg podawany co 3 tygodnie jest pierwszym skojarzeniem o znaczącej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w porównaniu z innym aktywnym leczeniem. Leczenie to może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z

progresją po lub podczas leczenia docetakselem. Korzyści ze stosowania kabazytakselu przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Porównanie ilościowe analizowanego leku z terapią abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu-223 nie jest możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach dla tych leków oraz różnice metodologiczne pomiędzy badaniami. Próby takich zestawień w populacjach całkowitych z badań rejestracyjnych w odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wskazują na wyraźną przewagę którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych. Ze względu na heterogeniczność badań takie zestawienie powinno być interpretowane z ostrożnością, niemniej wytyczne kliniczne nie definiują leku preferowanego, podobnie jak wcześniejsze oceny AOTMiT, co może wzmacniać hipotezę o porównywalnym efekcie terapeutycznym (należy również zaznaczyć, że kabazytaksel wykazuje odmienny mechanizm od obecnie refundowanych leków w terapii CRPC u chorych leczonych wcześniej DOC, co może mieć znaczenie w wyborze opcji terapeutycznej dla poszczególnych pacjentów). Ponadto, autorzy odnalezionych opracowań wtórnych porównujące pośrednio analizowane terapie również wnioskuje o porównywalnych profilach skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii.

W odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu, to jak wskazuje praktyka, profilaktyka G-CSF zapobiega znaczącej części działań niepożądanych, na które wskazywało badanie RCT. Ponadto nie ma dowodów na większe bezpieczeństwo komparatorów — brak możliwości wiarygodnego porównania. Pomimo to, zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD zdarzenia niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka chorych leczonych aktywnie.

Podsumowując, należy wnioskować o **podobnej potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu**. Potwierdzeniem tego faktu powinna być obecna praktyka kliniczna i wytyczne kliniczne leczenia CRPC — poza Polską wszystkie cztery leki są stosowane i refundowane w wielu krajach europejskich. W związku z tym nie ma potrzeby przeprowadzania badań RCT bezpośrednio porównujących te leki. Jednocześnie ze względu na różnice w mechanizmie działania poszczególnych terapii, korzystnym jest udostępnienie pacjentom wszystkich opcji wskazywanych przez wytyczne kliniczne.

## Słowa kluczowe

karbonytaksel, abirateron, enzalutamid, dichlorek radu Ra-223, docetaksel, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami, analiza kliniczna

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Streszczenie</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Słowa kluczowe</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>Spis treści</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>Skróty i akronimy</b> .....  | <b>17</b> |
| <b>1 Cel analizy efektywności klinicznej</b> .....                            | <b>19</b> |
| <b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....                                   | <b>20</b> |
| 2.1 Definicja CRPC/HRPC .....   | 22        |
| 2.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....                   | 23        |
| 2.3 Kabazytaksel i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania..... | 25        |
| <b>3 Metody wykonania analizy klinicznej</b> .....                            | <b>28</b> |
| 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....                                     | 28        |
| 3.2 Źródła danych.....  | 30        |
| 3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....                            | 31        |
| 3.4 Selekcja informacji.....  | 38        |
| 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych.....                                | 38        |
| 3.6 Strategia ekstrakcji danych.....  | 39        |
| 3.7 Analiza statystyczna.....   | 39        |
| <b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....                               | <b>41</b> |
| 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....                                  | 41        |
| 4.1.1 Summers 2017 .....  | 42        |
| 4.1.2 Perletti 2015 .....   | 43        |
| 4.1.3 Loblaw 2013 .....   | 44        |
| 4.1.4 Poorthuis 2017 .....  | 45        |
| 4.1.5 Saeterdal 2016 (NIPH).....  | 45        |
| 4.1.6 Zhao 2018.....  | 47        |
| 4.1.7 Fryzek 2018 .....   | 48        |
| 4.1.8 Tassinari 2018.....   | 48        |
| 4.1.9 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.....                     | 50        |
| 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....                                | 54        |

---

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 4.2.1    | Metodyka badań randomizowanych .....                                    | 59         |
| 4.2.2    | Ocena jakości badań pierwotnych.....                                    | 64         |
| 4.2.3    | Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych . | 66         |
| 4.2.4    | Zestawienie punktów końcowych.....                                      | 70         |
| 4.2.5    | Charakterystyka populacji.....  | 72         |
| 4.2.6    | Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.....                             | 77         |
| 4.3      | Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....                      | 78         |
| <b>5</b> | <b>Ocena skuteczności w badaniu TROPIC .....</b>                        | <b>79</b>  |
| 5.1      | Przeżycie całkowite.....  | 81         |
| 5.1.1    | Wyniki zaktualizowane (mediana obserwacji 25,5 mies.) .....             | 81         |
| 5.2      | Przeżycie wolne od progresji choroby .....                              | 82         |
| 5.3      | Pozostałe wyniki .....  | 83         |
| 5.3.1    | Progresja nowotworu.....  | 83         |
| 5.3.2    | Progresja PSA .....   | 84         |
| 5.3.3    | Progresja bólu .....  | 85         |
| 5.3.4    | Odpowiedź nowotworu .....   | 86         |
| 5.3.5    | Odpowiedź PSA.....  | 87         |
| 5.3.6    | Odpowiedź w odniesieniu do bólu.....                                    | 88         |
| 5.3.7    | Stopień sprawności wg ECOG.....   | 89         |
| 5.3.8    | Natężenie bólu.....   | 91         |
| <b>6</b> | <b>Ocena bezpieczeństwa w badaniu TROPIC .....</b>                      | <b>94</b>  |
| 6.1      | Zgony .....   | 94         |
| 6.2      | Zdarzenia niepożądane.....  | 95         |
| 6.3      | Zaburzenia hematologiczne stopnia $\geq 3$ . .....                      | 98         |
| 6.4      | Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ .....          | 102        |
| <b>7</b> | <b>Zestawienie wyników badań RCT dla CAB, ABI, ENZ, RAD .....</b>       | <b>105</b> |
| 7.1      | Przeżycie całkowite.....  | 106        |
| 7.2      | Progresja choroby.....  | 111        |
| 7.3      | Pozostałe wyniki oceny skuteczności .....                               | 114        |
| 7.4      | Zgony i zdarzenia niepożądane łącznie.....                              | 117        |

---

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| <b>8</b>  | <b>Analiza efektywności praktycznej kabazytakselu</b>                                      | <b>120</b> |
| 8.1       | Zestawienie wyników  | 124        |
| 8.2       | Ocena jakości włączonych badań   | 127        |
| <b>9</b>  | <b>Dodatkowe dowody dla kabazytakselu</b>  | <b>131</b> |
| 9.1       | Bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu  | 131        |
| 9.1.1     | EAP + CUP - wyniki europejskie   | 131        |
| 9.1.2     | EAP - wyniki globalne  | 134        |
| 9.2       | Wpływ stosowania kabazytakselu na jakość życia   | 134        |
| 9.2.1     | EAP Wielka Brytania  | 135        |
| 9.2.2     | EAP Australia  | 138        |
| <b>10</b> | <b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne</b> | <b>141</b> |
| 10.1      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych        | 141        |
| 10.2      | Europejska Agencja Leków   | 141        |
| 10.3      | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków   | 142        |
| 10.4      | WHO Uppsala Monitoring Centre  | 143        |
| <b>11</b> | <b>Ograniczenia</b>  | <b>145</b> |
| <b>12</b> | <b>Dyskusja</b>  | <b>149</b> |
| <b>13</b> | <b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych</b>  | <b>155</b> |
| <b>14</b> | <b>Wnioski</b>   | <b>161</b> |
| <b>15</b> | <b>Aneks</b>   | <b>163</b> |
| 15.1      | Arkusze oceny badania wg Jadad   | 163        |
| 15.2      | Arkusze oceny badań wtórnych wg AMSTAR 2   | 163        |
| 15.3      | Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)                      | 168        |
| 15.3.1    | Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych   | 168        |
| 15.3.2    | Wersja dla badań kohortowych   | 170        |
| 15.4      | Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu                | 171        |
| 15.5      | Kwestionariusze oceny jakości życia i bólu w badaniach włączonych do analizy               | 175        |

---

|        |   |            |
|--------|---|------------|
| 15.6   | Spis badań włączonych do przeglądu .....          | 177        |
| 15.6.1 | Pozostałe dowody naukowe dla kabazytakselu.....   | 181        |
| 15.7   | Spis badań wykluczonych z przeglądu .....         | 183        |
| 15.7.1 | Pozostałe dowody naukowe dla kabazytakselu.....   | 190        |
| 15.8   | Krytyczna ocena badań pierwotnych i wtórnych..... | 200        |
| 15.9   | Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....        | 220        |
|        | <b>Spis tabel.....</b>                            | <b>223</b> |
|        | <b>Spis rycin .....</b>                           | <b>226</b> |
|        | <b>Piśmiennictwo .....</b>                        | <b>228</b> |



## Skróty i akronimy

|                |  |
|----------------|--|
| 95% CI         | 95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )   |
| ABI            | abirateron   |
| AOTMiT         | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| bd             | brak danych  |
| CAB            | kabazytaksel   |
| CUP            | <i>compassionate-use programmes</i>  |
| CI             | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )   |
| CRPC           | oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> )   |
| DOC            | docetaksel   |
| EAP            | <i>expanded-access programmes</i>  |
| ECOG           | skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )    |
| ENZ            | enzalutamid  |
| G-CSF          | czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )                                   |
| HR             | hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )  |
| mCRPC          | przerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> )                      |
| mHRPC          | przerzutowy hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. <i>metastatic hormone-refractory prostate cancer</i> )                              |
| IQR            | rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i> )   |
| ITT            | zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )   |
| i.v.           | podanie dożylnie   |
| MIT            | mitoksantron   |
| n              | liczba zdarzeń   |
| N              | liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy  |
| N <sub>i</sub> | liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję (kabazytaksel)  |
| N <sub>k</sub> | liczba chorych w grupie przyjmujących komparator (mitoksantron)  |
| na             | nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )  |
| NCI-CTC        | ang. <i>Common Toxicity Criteria National Cancer Institute</i>   |
| NNH            | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania do datkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> ) |
| NNT            | liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania do datkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )   |

|        |  |
|--------|--|
| ns     | brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )   |
| OS     | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )  |
| p      | poziom istotności statystycznej  |
| PFS    | przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )  |
| PK     | punkt końcowy  |
| PLA    | placebo  |
| PRE    | prednizon  |
| PSA    | swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antigen</i> )   |
| RAD    | dichlorek radu Ra-223  |
| RCT    | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                              |
| RD     | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )  |
| RECIST | kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> ) |
| RGK    | rak gruczołu krokowego   |
| RR     | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )   |
| SD     | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )   |
| ZN     | zdarzenia niepożądane  |

## 1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.; CAB) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), z progresją podczas terapii docetakselem (DOC) lub po niej.

Za komparatory dla kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem (PRE) lub prednizolonem w leczeniu mCRPC uznano opcje lecznicze wskazane w wytycznych europejskich i amerykańskich,<sup>2,3</sup> posiadające zatwierdzone wskazanie w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego oraz dostępne w Polsce, refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, abirateron (ABI; w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem), enzalutamid (ENZ) i dichlorek radu Ra-223 (RAD).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.).

Analizowana populacja odpowiada populacji chorych objętej wnioskowanym programem lekowym „Kabazytaksel w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego”.

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO(S), przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej, co odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu dla kabazytaskelu i populacji badania klinicznego TROPIC.

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kabazytaskelu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).**

| Kryterium            | Charakterystyka   |
|----------------------|---|
| populacja (P)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu</li> </ul>  |
| interwencja (I)      | kabazytaksel (Jevtana®, Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem;   |
| komparator (C)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag International NV) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem,</li> <li>enzalutamid (Xtandi®, Astellas Pharma Europe B.V.),</li> <li>dichlorek radu Ra-223 (Xofigo®, Bayer)</li> </ul>  |
| efekty zdrowotne (O) | <p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite,</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>pozostałe wyniki: <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja nowotworu;</li> <li>progresja PSA;</li> <li>progresja bólu;</li> <li>odpowiedź nowotworu;</li> <li>odpowiedź PSA;</li> <li>odpowiedź w odniesieniu do bólu;</li> <li>stopień sprawności wg ECOG;</li> <li>natężenie bólu;</li> </ul> </li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgon (w tym &gt;30 dni od ostatniej dawki leku);</li> <li>zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie, ZN ≥3 stopnia, ciężkie ZN, ZN prowadzące do trwałego przerwania leczenia, ZN prowadzące do zgonu łącznie;</li> <li>zaburzenia hematologiczne ≥3 stopnia ciężkości;</li> <li>niehematologiczne zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia ciężkości.</li> </ul> |
| Typ badań (S)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>efektywność kliniczna — badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>opracowania wtórne — przeglądy systematyczne,</li> <li>efektywność praktyczna — brak ograniczenia ze względu na typ badań.</li> </ul>  |

## 2.1 Definicja CRPC/HRPC

Ze względu na fakt, że hormonooporny rak gruczołu krokowego (ang. *hormone-resistant prostate cancer*, HRPC) charakteryzuje się wzrostem stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. *prostate specific antigen*, PSA) pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu,<sup>1,4</sup> definicja HRPC dotyczy zarówno raka gruczołu krokowego androgenoniezależnego (ang. *androgen-independent prostate cancer*, AIPC),<sup>2,5</sup> jak i progresywnego raka gruczołu krokowego po kastracji (ang. *castration-refractory prostate cancer*, CRPC).<sup>3</sup>

W trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy dochodzi do progresji z powodu uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny), a następnie do wystąpienia hormonooporności (rak hormonooporny).<sup>6</sup> Rozpoznanie progresji u chorego leczonego hormonalnie uważa się zwykle za jednoznaczne z rozpoznaniem raka hormonoopornego. Jest to pewne uproszczenie, ponieważ u części chorych zmiana hormonoterapii lub zaprzestanie podawania antyandrogeny prowadzi do przejściowej regresji. Zatem niektórzy autorzy wyróżniają dwa pojęcia: rak gruczołu krokowego (RGK) hormononiezależny i RGK hormonooporny, przy czym rak hormononiezależny to nowotwór ulegający progresji w czasie pierwszego leczenia hormonalnego, zaś rak hormonooporny to nowotwór niereagujący na żadne manipulacje hormonalne.<sup>7</sup>

*Society of Urologic Oncology* definiuje 3 szerokie kategorie nowotworów na podstawie wrażliwości na hormony: nowotwór nieleczony hormonalnie/ hormonowrażliwy - odpowiada na początkowe leczenie hormonalne; androgenoniezależny/ hormonowrażliwy - odpowiada na leczenie hormonalne II lub III rzutu; androgenoniezależny/ hormononiewrażliwy - nie odpowiada na leczenie hormonalne II rzutu przy kastracyjnym stężeniu testosteronu (lub następuje progresja).<sup>8</sup> W połączonych międzynarodowych i europejskich wytycznych leczenia raka gruczołu krokowego z 2017 r., CRPC (HRPC) definiowany jest w przypadku wystąpienia:<sup>9</sup>

- kastracyjnego stężenia testosteronu w surowicy (<50 ng/dl lub <1,7 nmol/l) oraz:
  - progresja biochemiczna: podwyższone stężenie swoistego antygenu sterczowego w 3 kolejnych pomiarach (w odstępach tygodniowych; PSA,

---

<sup>1</sup> Definiowany dokładniej jako wzrost PSA w trzech kolejnych pomiarach podczas leczenia hormonalnego, przy kastracyjnym poziomie testosteronu (<20 ng/dl).

<sup>2</sup> Definiowany jako progresja choroby udokumentowana wzrostem PSA (w trzech kolejnych pomiarach wzrost stężenia PSA co najmniej po 10% lub trzykrotne zwiększenie PSA o 50% w porównaniu z wartością minimalną - *nadir*) lub zwiększeniem masy guza (scyntygrafia kości, promieniowanie rentgenowskie, tomografia komputerowa lub obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego), pomimo kastracyjnego stężenia testosteronu (<20 ng/dl).

<sup>3</sup> Wyrażenie opisowe.

- ang. *prostate specific antigen*), przy czym w 2 z tych oznaczeń wzrost stężenia PSA o 50% wartości *nadiru* (wartość minimalna) i PSA >2 ng/ml;
- o albo progresja radiologiczna: pojawienie się nowych przerzutów: dwie lub więcej nowych zmian kostnych na skanie kości lub zmiana w tkance miękkiej przy użyciu kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

W niniejszym opracowaniu przyjęto najszerszą definicję CRPC/HRPC, która obejmuje wszystkich chorych, którzy doświadczyli progresji choroby przy kastracyjnym stężeniu testosteronu ( $\leq 50$  ng/dl).<sup>10</sup>

W opracowaniu wyrażenie *hormonooporny rak gruczołu krokowego* stosowane jest zamiennie z wyrażeniem *oporny na kastrację rak gruczołu krokowego* i obejmuje również androgenoniezależnego raka gruczołu krokowego.

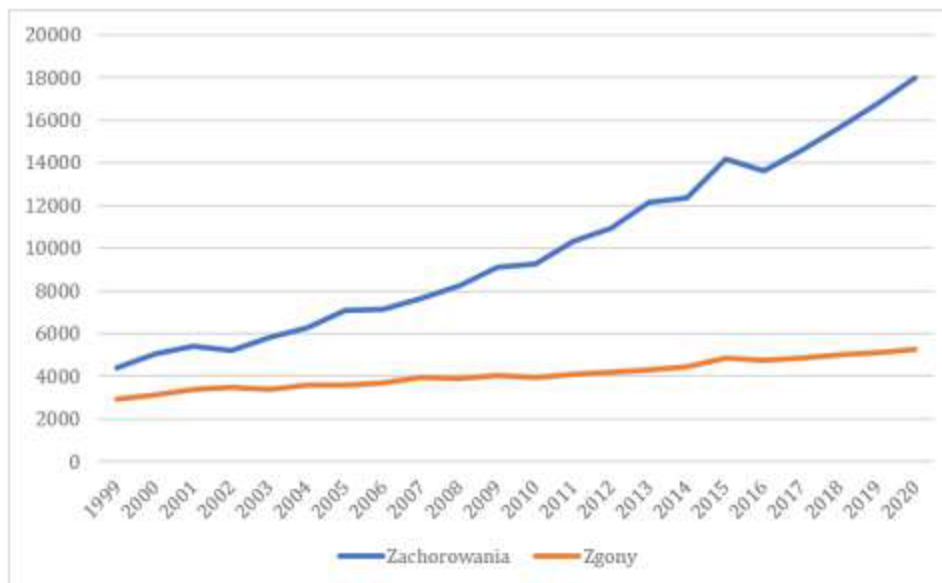
## 2.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Rak gruczołu krokowego jest w Polsce drugim co do częstości występowania (po raku płuca) nowotworem u mężczyzn<sup>11</sup> i stanowi ponad 15% zachorowań zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN; 17,4% w 2015 r.).<sup>12,14</sup> Liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach osiągając w 2010 roku ponad 9000 przypadków (w 2015 r. 14 211 przypadki zachorowań, współczynnik surowy zachorowalności 76,37, współczynnik standaryzowany 43,83<sup>14</sup>). W ciągu trzech dekad liczba zachorowań wzrosła około 5-krotnie.<sup>12</sup> Życiowe ryzyko zachorowania (AMP) u mężczyzn na RGK w 2010 r. wyniosło 4,5%, a skumulowane ryzyko zachorowania (CUM, 0-79) – 6%.<sup>13</sup> Większość zachorowań na nowotwory złośliwe gruczołu krokowego przypada w siódmej i ósmej dekadzie życia (87% zachorowań występuje po 60 roku życia, ponad 50% zachorowań przypada po 70 roku życia). Ryzyko zachorowania wzrasta gwałtownie od szóstej dekady życia osiągając maksimum po 75 roku życia (około 350/10<sup>5</sup>).<sup>12</sup>

Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego powodują u mężczyzn ponad 8% zgonów (8,8% w 2015 r. wg danych KRN).<sup>14</sup> Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego wynosiła w 2010 roku prawie 4000 (w 2015 r. 4 876 przypadków zgonów, współczynnik surowy umieralności 26,20, współczynnik standaryzowany 13,39).<sup>12,14</sup> Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych gruczołu krokowego występuje po 75 roku życia (60%), przy czym ponad 90% zgonów odnotowano po 60 roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w na przełomie ósmej i dziewiątej dekady życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od siódmej dekady życia.<sup>12</sup>

W 2018 r. w Polsce liczbę nowych zachorowań (zgonów) na raka gruczołu krokowego można oszacować na 15 645 (4 988) przypadków, a w latach 2019 i 2020 odpowiednio na: 16 770 (5 114) i 17 975 (5 244) – patrz ryc. poniżej.

**Ryc. 1. Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020 (trend wykładniczy).<sup>14</sup>**



Nie odnaleziono opublikowanych danych dedykowanych do oceny epidemiologii raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne/opornego na kastrację.

W fazie schyłkowej choroby zdecydowana większość chorych rozwija postać oporną na leczenie hormonalne, co wynika z naturalnego przebiegu i progresji choroby.

W poniższej tabeli zestawiono liczbę chorych z RGK (ICD-10 C.61) leczonych DOC oraz ABI w ostatnich latach w Polsce zgodnie z danymi uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia. Octan abirateronu refundowany jest od 1 stycznia 2014 r. w ramach programu lekowego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu. Liczba chorych leczonych ABI w poniższej tabeli może zatem odpowiadać analizowanej populacji, tj. liczbie chorych z CRPC leczonych wcześniej DOC.

**Tab. 2. Chorzy na raka gruczołu krokowego\* (ICD-10 C61) w Polsce leczeni DOC w latach 2013-2017 oraz ABI w latach 2014-2017 wg danych NFZ.\*\***

| Rok     | Chorzy leczeni DOC | Chorzy leczeni ABI |
|---------|--------------------|--------------------|
| 2013    | 1 117              | -                  |
| 2014    | 1 483              | 513                |
| 2015    | 1 739              | 844                |
| 2016    | 2 193              | 1 070              |
| 2017*** | 2 128              | 1 108              |

\* rozpoznanie główne lub współistniejące; \*\* dane wygenerowane zostały z systemu informatycznego NFZ w dniu 08.03.2018 r.; \*\*\* dane za rok 2017 obejmują miesiące styczeń-wrzesień.



Szczegółowy opis problemu decyzyjnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi dotyczącymi raka gruczołu krokowego znajduje się w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.

## **2.3 Kabazytaksel i technologie opcjonalne – aktualny status finansowania**

Kabazytaksel nie jest obecnie finansowany w Polsce.

Na wniosek Agencji w maju 2012 r. przedłożone zostały pełne raporty HTA dla kabazytakselu w leczeniu chorych z mHRPC (ocena przeprowadzona w oparciu o wyniki dla całkowitej populacji chorych z badania TROPIC), leczonych wcześniej docetakselem. 25 czerwca 2012 r. została wydana negatywna rekomendacja Agencji Oceny Technologii Medycznych w odniesieniu do finansowania kabazytakselu w leczeniu chorych z mHRPC, leczonych wcześniej docetakselem. Prezes Agencji zarekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.<sup>15</sup> AOTMiT uznało skuteczność kliniczną kabazytakselu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Decyzja negatywna została podyktowana wysokimi wskaźnikami efektywności/użyteczności kosztowej. Kabazytaksel nie jest obecnie finansowany w leczeniu mHRPC.

W niniejszej analizie wnioskowane jest finansowanie kabazytakselu w ramach programu lekowego, w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas lub po leczeniu docetakselem w ramach programu lekowego.

Przygotowana analiza oceny technologii medycznej dla kabazytakselu daje podstawy do przeprowadzenia analizy weryfikacyjnej leku w kontekście wydania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie finansowania leku poprzez utworzenie programu lekowego.

W ramach istniejącego programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”<sup>16</sup> finansowane są:

- 1) octan abirateronu przed stosowaniem chemioterapii w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami z progresją choroby, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);

- 2) octan abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem docetakselu (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);
- 3) enzalutamid w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby podczas lub po zakończeniu leczenia z udziałem docetakselu (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ);
- 4) dichlorek radu Ra-223 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją nowotworu po leczeniu DOC lub z przeciwwskazaniami do zastosowania DOC i brakiem przerzutów do narządów trzewnych, ale z przerzutami do kości (pozostałe kryteria leczenia patrz Załącznik B.56 do Obwieszczenia MZ).

Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym na lipiec-sierpień 2018 przedstawiono w poniższej tabeli.

Refundowane w leczeniu nowotworu złośliwego gruczołu krokowego w ramach katalogu chemioterapii bicalutamid (załącznik C.2 do Obwieszczenia MZ), karboplatyna (C.6), cisplatyna (C.10), cyklofosfamid (C.13), dakarbazyna (C.16), docetaksel (C.19), doksorubicyna (C.20), etopozyd (C.24), gemcytabina (C.28), ifosfamid (C.31), metotreksat (C.41), winblastyna (C.60), winkrystyna (C.61) i winorelbina (C.63) nie stanowią komparatorów dla kabazytakselu.

Szczegółowy opis analizowanych technologii znajduje się w osobnym dokumencie: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018.

**Tab. 3. Ceny abirateronu, enzalutamid i dichlorku radu Ra-223 zgodnie z Obwieszczeniem MZ<sup>16</sup>.**

| Substancja czynna        | Nazwa postaci dawka leku                    | Zawartość opakowania | Grupa limitowa                | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--------------------------|---|----------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Abirateroni acetat       | Zytiga, tabletki, 250 mg                    | 120 tabl.            | 1121.0, Octan abirateronu     | 13392,00            | 14061,60            | 14061,60                     | bezpłatny          | 0                                  |
| Abirateroni acetat       | Zytiga, tabletki powlekane, 500 mg          | 60 tabl.             | 1121.0, Octan abirateronu     | 13392,00            | 14061,60            | 14061,60                     | bezpłatny          | 0                                  |
| Enzalutamidum            | Xtandi, kapsułka miękka, 40 mg              | 112 kaps.            | 1168.0, Enzalutamid           | 13296,96            | 13961,81            | 13961,81                     | bezpłatny          | 0                                  |
| Radium dichloridum Ra223 | Xofigo, roztwór do wstrzykiwań, 1100 kBq/mL | 1 fiol. 6 ml         | 1170.0, Dichlorek radu Ra-223 | 20335,32            | 21352,09            | 21352,09                     | bezpłatny          | 0                                  |

### 3 Metody wykonania analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych włączonych do analizy.

#### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem, tj. poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223 w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego (zdefiniowanego w rozdz. 2.1) lub w RGK opornym na kastrację (wyrażenie opisowe) po wcześniejszej chemioterapii docetakselem, bez dodatkowych warunków ograniczających.

**Tab. 4. Kryteria włączenia i wykluczenia.**

| Parametr        | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|-----------------|--|--|
| Populacja (P)   | <p>populacja chorych z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego lub z RGK opornym na kastrację obejmujące populację chorych <math>\geq 18</math> roku życia z RGK z przerzutami; uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populację chorych z progresją choroby po docetakselu w I rzucie chemioterapii (niezależnie od wcześniejszego leczenia);</li> <li>populację chorych z opornością na wcześniejsze leczenie docetakselem;</li> <li>populację chorych w wcześniej leczonych docetakselem, dla której w badaniu nie określono odpowiedzi na leczenie docetakselem lub progresji choroby; założono, że u tych chorych stosowany kolejny rzut chemioterapii wynika z braku skuteczności dotychczasowego leczenia</li> </ul> | <p>populacja inna niż w skazana, np. pacjenci <math>&lt; 18</math> r.ż., pacjenci nieleczeni wcześniej za pomocą chemioterapii</p> <p>populacja azjatycka</p> <p>badania dedykowane sekwencji DOC-ABI/ENZ-CAB (tj. CAB nie bezpośrednio po DOC, ale po ABI/ENZ stosowanymi po DOC) oraz ponowne leczenie CAB</p> |
| Interwencja (I) | <p>kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>p.c., podawany w 1-godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia, <math>&gt; 20</math> osób w grupie CAB</p>  | <p>kabazytaksel w dawkowaniu innym niż wskazane</p>  |
| Komparatory (C) | <ul style="list-style-type: none"> <li>abirateron w dawce 1000 mg podawanej jednorazowo raz na dobę (doustnie)</li> <li>enzalutamid w dawce 160 mg w</li> </ul>  | <p>abirateron i enzalutamid w dawkach innych niż wskazane</p>  |

| Parametr           | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|--------------------|---|--|
|                    | <p>jednorazowej dawce dobowej (doustnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dichlorek radu Ra-223 we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 55 kBq/kg mc.</li> <li>komparator bezpośredni dla CAB w badaniu typu RCT inny niż wymienione (dodatkowo)</li> </ul>  |  |
| Punkty końcowe (O) | <p>Co najmniej 1 z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite</li> <li>przeżycie wolne od progresji choroby</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo (tj. zdarzenia niepożądane, zgony)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>brak raportowania w wskazanych punktach końcowych</li> <li>jedynie laboratoryjne PK</li> <li>specyficznie raportowane PK</li> </ul>   |
| Rodzaj badań (S)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>badania pierwotne — efektywność kliniczna dla interwencji <u>dla komparatorów</u> w porównaniu z innymi lekami*: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT) pełnotekstowe</li> <li>badania pierwotne — efektywność praktyczna: badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej** (bez ograniczenia do typu badań, w <b>tym badania bez komparatora</b>)</li> <li>opracowania wtórne: badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo kabazytakselu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań</li> <li>badania opublikowane w języku polskim i angielskim.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia</li> <li>badania typu <i>cross-over</i>, <i>switch</i></li> <li>serie przypadków, opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów</li> <li>badania opublikowane w języku innym niż angielski i polski</li> <li>badania RCT dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub porównujące różne dawki CAB/ABI/ENZ/RAD</li> <li>opracowania wtórne nie dostępne w postaci pełnych tekstów lub opublikowane jedynie jako doniesienia konferencyjne, lub w których nie podano jasno jakie i ile badań spełniło kryteria włączenia</li> <li>efektywność praktyczna jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, &lt; 10 chorych leczonych CAB</li> <li>dodatkowe dowody naukowe### jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, ≥500/100 chorych leczonych CAB odpowiednio dla analizy</li> </ul> |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia          |
|----------|--------------------|-------------------------------|
|          |                    | bezpieczeństwa/jakości życia. |

PK – punkt końcowy;

# nie dotyczy badań CAB/PRE + inny lek vs CAB/PRE, ponieważ w badaniach tych porównywany jest w efekcie inny lek vs jego brak (niewłaściwe porównanie);

\* badań RCT dla ABI, ENZ, RAD poszukiwano w celu zestawienia wyników z CAB w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących te leki;

\*\* badania prospektywne oraz retrospektywne — pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów; nie zaliczają się tu badania interwencyjne (m.in. EAP, CUP), które przedstawione zostały w ramach dodatkowych dowodów;

## Mając na uwadze podnoszone w rekomendacji Prezesa AOTMiT uwagi dotyczące bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu oraz brak oceny jakości życia w badaniu rejestracyjnym TROPIC,<sup>15</sup> poszukiwano dodatkowych dowodów naukowych dotyczących wpływu stosowania kabazytakselu specyficznym na jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w populacji chorych z mCRPC.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18 (ABI, ENZ, RAD)/19 (CAB) grudnia 2017 r., aktualizacja 24 lipca 2018 r.;
- EMBASE (Ovid) z datą odcięcia 18 (ABI, ENZ, RAD)/19 (CAB) grudnia 2017 r., aktualizacja 24 lipca 2018 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r., aktualizacja 24 lipca 2018 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r., aktualizacja 24 lipca 2018 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Przeszukano bazy badań wtórnych bezpośrednio na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; zebrane w osobnym dokumencie: ██████████

██████████ Kabazytaksel (Jevtana®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, sierpień 2018) (dostęp 23.07.2018 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Wyszukiwanie badań prowadzono dwuetapowo:

- etap I: poszukiwano wszystkich dowodów naukowych dla kabazytakselu (tj. badań RCT w celu oceny efektywności klinicznej, badań pierwotnych w celu oceny efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych [kryteria patrz rozdz. 3.1] dla CAB w porównaniu z abirateronem, enzalutamidem, dichlorkiem radu Ra-223 lub dodatkowo inną terapią farmakologiczną (tj. komparator bezpośredni dla CAB w badaniu typu RCT inny niż wymienione) oraz, w przypadku oceny efektywności praktycznej, niezależnie od komparatora, również w przypadku braku ramienia kontrolnego w badaniu);
- etap II: poszukiwano badań RCT (w celu oceny efektywności klinicznej) dla kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

W tym celu przeszukiwano elektroniczne systemy baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 19 grudzień 2017 r. dla kabazytakselu oraz MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 18 grudzień 2017 r. i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19 grudzień 2017 r. dla CAB, ABI, ENZ i RAD. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). 24.07.2018 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu, w ramach której wyszukiwanie prowadziły niezależnie dwie osoby (██████████).

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie przedstawione w poniższych tabelach. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Strategia zawiera zapytania dotyczące analizowanej jednostki chorobowej (tj. raka gruczołu krokowego opornego na kastrację), ale bez zawężenia do wcześniejszego leczenia DOC, co minimalizuje błąd selekcji. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Dodatkowo, w strategii dla CAB, ABI, ENZ i RAD, ze względu na dużą liczbę trafień zastosowano zapytania dotyczące rodzaju poszukiwanych badań (tj. RCT).

Przy pomocy przedstawionych poniżej strategii poszukiwano badań dotyczących stosowania kabazytakselu (i ABI, ENZ, RAD - patrz wyżej) zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 19.12.2017 r./24.07.2018 r.**

| Identyfikator | Słowa kluczowe  | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| #1            | Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant [MH]                              | 2 029                       | 2 410                       |
| #2            | ((neoplasm* [TW] or cancer* [TW]) AND prostat* [TW])                        | 152 400                     | 157 861                     |
| #3            | ((refractory [TW] or resistant [TW]) AND (castration [TW] or hormone [TW])) | 16 548                      | 17 297                      |
| #4            | #2 AND #3   | 8 686                       | 9 245                       |
| #5            | <u>#1 OR #4</u>   | <u>8 686</u>                | <u>9 245</u>                |
| #6            | cabazitaxel [Supplementary Concept]   | 293                         | 325                         |
| #7            | cabazitaxel [TW] OR kabazitaxel [TW]  | 659                         | 722                         |
| #8            | Jevtana [TW]  | 23                          | 23                          |
| #9            | <u>#6 OR #7 OR #8</u>   | <u>660</u>                  | <u>723</u>                  |
| #10           | <u>#5 AND #9</u>  | <u>482</u>                  | <u>526</u>                  |
| #11           | animals[mh] NOT humans[mh]  | 4 404 800                   | 4 476 713                   |
| #12           | <u>#10 NOT #11</u>  | <u>481</u>                  | <u>525</u>                  |

**Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 19.12.2017 r./24.07.2018 r.**

| Identyfikator | Słowa kluczowe  | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| #1            | 'castration resistant prostate cancer'/exp              | 9 133                       | 11 336                      |
| #2            | ((neoplasm* or cancer*) AND prostat*)                   | 234 066                     | 244 981                     |
| #3            | ((refractory or resistant) AND (castration or hormone)) | 29 455                      | 30 819                      |
| #4            | #2 AND #3   | 15 960                      | 16 887                      |
| #5            | <u>#1 OR #4</u>   | <u>15 960</u>               | <u>16 887</u>               |
| #6            | cabazitaxel/exp   | 2 032                       | 2 186                       |



| Identyfikator | Słowa kluczowe              | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| #7            | cabazitaxel OR kabazitaxel  | 2 133                       | 2 297                       |
| #8            | Jevtana                     | 194                         | 201                         |
| <b>#9</b>     | <b>#6 OR #7 OR #8</b>       | <b>2 143</b>                | <b>2 307</b>                |
| <b>#10</b>    | <b>#5 AND #9</b>            | <b>1 459</b>                | <b>1 562</b>                |
| #11           | animals/exp NOT humans/exp  | 4 955 976                   | 5 076 347                   |
| #12           | #10 NOT #11                 | 1 455                       | 1 557                       |
| <b>#13</b>    | <b>#12 AND [embase]/lim</b> | <b>1 407</b>                | <b>1 509</b>                |

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 19.12.2017 r. /24.07.2018 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe   | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|--|-----------------------------|-----------------------------|
| #1            | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees | 142                         | 177                         |
| #2            | ((neoplasm* or cancer*) AND prostat*)  | 11 090                      | 12 872                      |
| #3            | ((refractory or resistant) AND (castration or hormone))                        | 2 114                       | 2 512                       |
| #4            | #2 AND #3  | 1 306                       | 1 613                       |
| <b>#5</b>     | <b>#1 OR #4</b>  | <b>1 306</b>                | <b>1 613</b>                |
| #6            | (cabazitaxel):ti,ab,kw OR (kabazitaxel):ti,ab,kw                               | 134                         | 181                         |
| #7            | (Jevtana):ti,ab,kw   | 3                           | 5                           |
| <b>#8</b>     | <b>#6 OR #7</b>  | <b>134</b>                  | <b>181</b>                  |
| <b>#9</b>     | <b>#5 AND #8</b>   | <b>95</b>                   | <b>116</b>                  |
| #10           | MeSH descriptor: [Animals] explode all trees                                   | 8 408                       | 9 009                       |
| #11           | MeSH descriptor: [Humans] explode all trees                                    | 1 621                       | 719                         |
| #12           | #10 NOT #11  | 6 787                       | 8 290                       |
| <b>#13</b>    | <b>#9 NOT #12</b>  | <b>95</b>                   | <b>116</b>                  |
|               | Trials   | 91                          | 112                         |
|               | Technology Assessments   | 4                           | 4                           |

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazitakselu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 19.12.2017 r. /24.07.2018 r.**

| Identyfikator | Słowa kluczowe             | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| #1            | cabazitaxel OR kabazitaxel | 9                           | 9                           |
| #2            | Jevtana                    | 1                           | 1                           |
| #3            | <b>#1 OR #2</b>            | <b>9</b>                    | <b>9</b>                    |

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ, RAD w systemie bazy MEDLINE (*PubMED*); dane na dzień 18.12.2017 r. /24.07.2018 r.**

| Identyfikator | Słowa kluczowe  | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| #1            | Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant [MH]                              | 2 027                       | 2 410                       |
| #2            | ((neoplasm* [TW] or cancer* [TW]) AND prostat* [TW])                        | 152 342                     | 157 861                     |
| #3            | ((refractory [TW] or resistant [TW]) AND (castration [TW] or hormone [TW])) | 16 539                      | 17 297                      |
| #4            | #2 AND #3   | 8 680                       | 9 245                       |
| <b>#5</b>     | <b>#1 OR #4</b>   | <b><u>8 680</u></b>         | <b><u>9 245</u></b>         |
| #6            | cabazitaxel [Supplementary Concept]   | 293                         | 325                         |
| #7            | cabazitaxel [TW] OR kabazitaxel [TW]  | 658                         | 722                         |
| #8            | Jevtana [TW]  | 23                          | 23                          |
| <b>#9</b>     | <b>#6 OR #7 OR #8</b>   | <b><u>659</u></b>           | <b><u>723</u></b>           |
| #10           | Abiraterone Acetate [MH]  | 216                         | 278                         |
| #11           | Abiraterone Acetate [TW]  | 672                         | 758                         |
| #12           | Zytiga [TW]   | 26                          | 26                          |
| #13           | CB 7630 [TW] OR CB-7630 [TW] OR CB7630 [TW]                                 | 6                           | 6                           |
| <b>#14</b>    | <b>#10 OR #11 OR #12 OR #13</b>   | <b><u>681</u></b>           | <b><u>767</u></b>           |
| #15           | abiraterone [Supplementary Concept]   | 371                         | 423                         |
| #16           | abiraterone [TW]  | 1 425                       | 1 613                       |
| #17           | CB-7598 [TW] OR CB 7598 [TW] OR CB7598 [TW]                                 | 2                           | 2                           |
| <b>#18</b>    | <b>#15 OR #16 OR #17</b>  | <b><u>1425</u></b>          | <b><u>1 613</u></b>         |
| <b>#19</b>    | <b>#14 OR #18</b>   | <b><u>1427</u></b>          | <b><u>1 615</u></b>         |
| #20           | MDV 3100 [Supplementary Concept]  | 430                         | 527                         |

| Identyfikikator | Słowa kluczowe  | Liczba rezultatów<br>(12.2017) | Liczba rezultatów<br>(07.2018) |
|-----------------|---|--------------------------------|--------------------------------|
| #21             | MDV 3100 [TW] OR MDV-3100 [TW] OR MDV3100 [TW]                      | 560                            | 655                            |
| #22             | enzalutamide [TW]   | 984                            | 1 128                          |
| <b>#23</b>      | <b>#20 OR #21 OR #22</b>  | <b>1 183</b>                   | <b>1 335</b>                   |
| #24             | Radium-223 [Supplementary Concept]                                  | 0                              | 28                             |
| #25             | Radium-223 [TW]   | 378                            | 445                            |
| #26             | Ra-223 radioisotope [TW] OR 223Ra radioisotope [TW]                 | 8                              | 5                              |
| #27             | Xofigo [TW]   | 39                             | 41                             |
| <b>#28</b>      | <b>#24 OR #25 OR #26 OR #27</b>                                     | <b>396</b>                     | <b>461</b>                     |
| <b>#29</b>      | <b>#9 OR #19 OR #23 OR #28</b>                                      | <b>2 460</b>                   | <b>2 782</b>                   |
| <b>#30</b>      | <b>#5 AND #29</b>   | <b>1 705</b>                   | <b>1 911</b>                   |
| #31             | random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control | 4 642 938                      | 4 800 090                      |
| <b>#32</b>      | <b>#30 AND #31</b>  | <b>383</b>                     | <b>438</b>                     |
| #33             | animals[mh] NOT humans[mh]  | 4 404 162                      | 4 476 713                      |
| #34             | <b>#32 NOT #33</b>  | <b>382</b>                     | <b>437</b>                     |

**Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ, RAD w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 18.12.2017 r. /24.07.2018 r.**

| Identyfikikator | Słowa kluczowe  | Liczba rezultatów<br>(12.2017) | Liczba rezultatów<br>(07.2018) |
|-----------------|---|--------------------------------|--------------------------------|
| #1              | 'castration resistant prostate cancer'/exp              | 9 131                          | 11 336                         |
| #2              | ((neoplasm* or cancer*) AND prostat*)                   | 233 943                        | 244 981                        |
| #3              | ((refractory or resistant) AND (castration or hormone)) | 29 450                         | 30 819                         |
| #4              | #2 AND #3   | 15 956                         | 16 887                         |
| <b>#5</b>       | <b>#1 OR #4</b>   | <b>15 956</b>                  | <b>16 887</b>                  |
| #6              | cabazitaxel/exp   | 2 032                          | 2 186                          |
| #7              | cabazitaxel OR kabazitaxel                              | 2 133                          | 2 297                          |
| #8              | Jevtana   | 194                            | 201                            |
| <b>#9</b>       | <b>#6 OR #7 OR #8</b>                                   | <b>2 143</b>                   | <b>2 307</b>                   |
| #10             | 'abiraterone acetate'/exp                               | 1 998                          | 2 132                          |
| #11             | 'abiraterone acetate'                                   | 2 169                          | 2 318                          |

| Identyfikador | Słowa kluczowe   | Liczba rezultatów<br>(12.2017) | Liczba rezultatów<br>(07.2018) |
|---------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| #12           | Zytiga   | 264                            | 275                            |
| #13           | 'CB 7630' OR CB-7630 OR CB7630   | 40                             | 40                             |
| <b>#14</b>    | <b>#10 OR #11 OR #12 OR #13</b>  | <b>2 194</b>                   | <b>2 344</b>                   |
| #15           | 'abiraterone'/exp  | 2 707                          | 2 977                          |
| #16           | abiraterone  | 4 588                          | 4 996                          |
| #17           | CB-7598 OR 'CB 7598' OR CB7598   | 18                             | 18                             |
| <b>#18</b>    | <b>#15 OR #16 OR #17</b>   | <b>4 588</b>                   | <b>4 996</b>                   |
| <b>#19</b>    | <b>#14 OR #18</b>  | <b>4 594</b>                   | <b>5 002</b>                   |
| #20           | enzalutamide/exp   | 3 639                          | 4 037                          |
| #21           | 'MDV 3100' OR MDV-3100 OR MDV3100                                      | 759                            | 773                            |
| #22           | enzalutamide   | 3 796                          | 4 211                          |
| <b>#23</b>    | <b>#20 OR #21 OR #22</b>   | <b>3 854</b>                   | <b>4 269</b>                   |
| #24           | 'radium chloride ra 223'/exp   | 818                            | 915                            |
| #25           | Radium-223   | 1 008                          | 1 127                          |
| #26           | 'Ra-223 radioisotope' OR '223Ra radioisotope'                          | 1                              | 1                              |
| #27           | Xofigo   | 163                            | 186                            |
| <b>#28</b>    | <b>#24 OR #25 OR #26 OR #27</b>  | <b>1 422</b>                   | <b>1 588</b>                   |
| <b>#29</b>    | <b>#9 OR #19 OR #23 OR #28</b>   | <b>7 573</b>                   | <b>8 297</b>                   |
| <b>#30</b>    | <b>#5 AND #29</b>  | <b>4 852</b>                   | <b>5 283</b>                   |
| #31           | random* OR randomised OR randomized OR<br>RCT OR controlled OR control | 8 848 067                      | 9 296 960                      |
| <b>#32</b>    | <b>#30 AND #31</b>   | <b>2 070</b>                   | <b>2 272</b>                   |
| #33           | animals/exp NOT humans/exp   | 4 955 257                      | 5 076 347                      |
| #34           | #32 NOT #33  | 2 003                          | 2 195                          |
| <b>#35</b>    | <b>#34 AND embase</b>  | <b>1 979</b>                   | <b>2 169</b>                   |

**Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ, RAD w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 19.12.2017 r. /24.07.2018 r.**

| Identyfikador | Słowa kluczowe   | Liczba<br>rezultatów<br>(12.2017) | Liczba<br>rezultatów<br>(07.2018) |
|---------------|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| #1            | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees | 142                               | 177                               |
| #2            | ((neoplasm* or cancer*) AND prostat*)  | 11 090                            | 12 872                            |

| Identyfikator | Słowa kluczowe  | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| #3            | ((refractory or resistant) AND (castration or hormone))             | 2 114                       | 2 512                       |
| #4            | #2 AND #3   | 1 306                       | 1 613                       |
| <u>#5</u>     | <u>#1 OR #4</u>   | <u>1 306</u>                | <u>1 613</u>                |
| #6            | (cabazitaxel):ti,ab,kw OR (kabazitaxel):ti,ab,kw                    | 134                         | 181                         |
| #7            | (Jevtana):ti,ab,kw  | 3                           | 5                           |
| <u>#8</u>     | <u>#6 OR #7</u>   | <u>134</u>                  | <u>181</u>                  |
| #9            | MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees            | 29                          | 95                          |
| #10           | (abiraterone acetate):ti,ab,kw                                      | 207                         | 292                         |
| #11           | (Zytiga):ti,ab,kw   | 13                          | 16                          |
| #12           | (CB 7630):ti,ab,kw OR (CB-7630):ti,ab,kw OR (CB7630):ti,ab,kw       | 0                           | 0                           |
| <u>#13</u>    | <u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>                                      | <u>208</u>                  | <u>293</u>                  |
| #14           | (abiraterone):ti,ab,kw  | 327                         | 449                         |
| #15           | (CB-7598):ti,ab,kw OR (CB 7598):ti,ab,kw OR (CB7598):ti,ab,kw       | 0                           | 0                           |
| <u>#16</u>    | <u>#14 OR #15</u>   | <u>327</u>                  | <u>449</u>                  |
| <u>#17</u>    | <u>#13 OR #16</u>   | <u>327</u>                  | <u>449</u>                  |
| #18           | (enzalutamide):ti,ab,kw   | 266                         | 378                         |
| #19           | (MDV 3100):ti,ab,kw OR (MDV-3100):ti,ab,kw OR (MDV3100):ti,ab,kw    | 11                          | 17                          |
| <u>#20</u>    | <u>#18 OR #19</u>   | <u>268</u>                  | <u>383</u>                  |
| #21           | (Radium-223):ti,ab,kw   | 119                         | 146                         |
| #22           | (Ra-223 radioisotope):ti,ab,kw OR (223Ra radioisotope):ti,ab,kw     | 4                           | 7                           |
| #23           | (Xofigo):ti,ab,kw   | 7                           | 8                           |
| <u>#24</u>    | <u>#21 OR #22 OR #23</u>  | <u>121</u>                  | <u>149</u>                  |
| <u>#25</u>    | <u>#8 OR #17 OR #20 OR #24</u>                                      | <u>649</u>                  | <u>896</u>                  |
| <u>#26</u>    | <u>#5 AND #25</u>   | <u>489</u>                  | <u>627</u>                  |
| #27           | random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control | 1 150 478                   | 1 332 588                   |
| <u>#28</u>    | <u>#26 AND #27</u>  | <u>471</u>                  | <u>609</u>                  |
| #29           | MeSH descriptor: [Animals] explode all trees                        | 8 408                       | 9 009                       |

| Identifikator | Słowa kluczowe                              | Liczba rezultatów (12.2017) | Liczba rezultatów (07.2018) |
|---------------|---|-----------------------------|-----------------------------|
| #30           | MeSH descriptor: [Humans] explode all trees | 1 621                       | 719                         |
| #31           | #29 NOT #30                                 | 6 787                       | 8 290                       |
| #32           | #28 NOT #31                                 | <b>471</b>                  | <b>609</b>                  |
|               | Other Reviews                               | 1                           | 1                           |
|               | Trials                                      | 470                         | 608                         |

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ( [REDACTED] ). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (patrz rozdział 4.2.). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwóch analityków ( [REDACTED] ).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad<sup>17</sup> i COCHRANE<sup>18</sup> – patrz aneks 15.1 i 15.2.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna 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 w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2 (dowody kliniczne dla ocenianych interwencji w docelowej populacji chorych w ramach randomizowanych badań klinicznych).

W aneksie 15.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań pierwotnych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (██████████) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████████) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo

zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel oraz *Evidence Based Calculator*.<sup>19</sup> Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.2.3.<sup>20</sup>



## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 18/19 grudnia 2017 r. (aktualizacja 24 lipca 2018 r.). Dodatkowo na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) szukano raportów HTA dotyczących kabazytakselu. Odnaleziono, również w ramach przeszukiwania piśmiennictwa włączonych opracowań, raporty HTA (EMA, FDA, ScHARR) stanowią wtórną analizę raportów/przeeglądów Wnioskodawcy, stąd zakwalifikowano je jako dodatkowe dowody dla badania TROPIC (patrz aneks 15.6.1).

W ramach wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej kabazytakselu do 19 grudnia 2017 r. zidentyfikowano 118 prac, w tym 17 opracowań wtórnych, spośród których 13 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz aneks 15.7.1). W ramach aktualizacji przeglądu z 24 lipca 2018 r. zidentyfikowano dodatkowo 11 publikacji, z których 6 dotyczyło opracowań wtórnych – 4 zakwalifikowano do przeglądu a 2 wykluczono (patrz aneks 15.7.1). Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2 (patrz Ryc. 2). Ostatecznie do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych – spis badań włączonych do analizy patrz aneks 15.6.1.

Włączone opracowania wtórne dotyczyły jedynie badań RCT, z wyjątkiem opracowania Summers 2017, który dotyczył również badań bez randomizacji (wyniki dla badań z randomizacją i bez randomizacji przedstawiono osobno). **W odnalezionych opracowaniach brak jest badań RCT porównujących CAB z ABI, ENZ lub RAD. W większości z włączonych opracowań wtórnych nie przeprowadzono porównania pośredniego CAB z ABI, ENZ lub RAD (lub wykonana metaanaliza opierała się również na badaniach niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy), a jedynie zestawiono wyniki z włączonych badań (pokrywających się z tymi w niniejszej analizie). W dwóch badaniach przeprowadzono porównanie pośrednie CAB z ABI/ENZ/RAD w oparciu o badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (TROPIC/COU-AA-301/AFFIRM/ALSYMPCA) - Fryzek 2018 i Tassinari 2018.** Opis i wyniki poszczególnych opracowań przedstawiono w kolejnych rozdziałach, a ocenę jakości badań wtórnych włączonych do analizy w rozdz. 4.1.9. **W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego w opracowaniach Fryzek 2018 i Tassinari 2018 analizowane terapie nie różniły się w odniesieniu do przeżycia całkowitego.**

#### 4.1.1 Summers 2017

Opracowanie wtórne Summers 2017 jest przeglądem systematycznym literatury na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii (CAB, ABI, ENZ) stosowanych w mCRPC po DOC. Wyszukiwanie prowadzono w bazach MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL (oraz przeszukiwano abstrakty konferencyjne z lat 2011-2015: *American Society of Clinical Oncology, ASCO-Genitourinary, European Society for Medical Oncology, American Urological Association, American Association for Cancer Research, European Association of Urology, Société Internationale d'Urologie*) w lutym 2015 z datą odcięcia styczeń 2010. Przedstawiono strategię wyszukiwania, osobno dla badań z randomizacją i badań bez randomizacji. Tytuły i abstrakty tych przeglądów zostały przejrane przez 2 niezależnych badaczy. Następnie wybrane badania analizowane były po pełnym tekście pod kątem spełniania kryteriów włączenia do przeglądu. Niezgodności między badaczami będą rozwiązywane na drodze dyskusji między badaczami lub konsultacji z trzecim badaczem.

Kryteria włączenia były następujące: chorzy  $\geq 18$  r.ż. z diagnozą mCRPC, leczeni CAB, ABI, ENZ, RAD, sipuleucelem-T, MIT, ipilimumabem lub estramustyną w 2 lub kolejnej linii leczenia po wcześniejszym leczeniu DOC lub terapią na bazie taksanów, w porównaniu z PLA lub aktywnym komparatorem, lub bez komparatora w przypadku badań nierandomizowanych. W badaniach musiał być raportowany co najmniej 1 z następujących punktów końcowych: przeżycie, czas do progresji, odpowiedź, zdarzenia kostne, odpowiedź PSA, czas do progresji PSA, czas do zastosowania opiatów, czas do progresji bólu, zdarzenia niepożądane, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) i zużycia zasobów. Kryteria włączenia ze względu na typ badań były następujące: badania RCT fazy II, III i IV, niezależnie od statusu zaślepienia, badania nierandomizowane, w tym jednoramienne i obserwacyjne. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia, zgodnie ze schematem PICOS przedstawiono w załączniku do badania. Zdefiniowane wcześniej dane z wybranych opracowań były ekstrahowane przez dwóch niezależnych badaczy i weryfikowane przez trzeciego. W załączniku do przeglądu Summers 2017 zamieszczono krytyczną ocenę jakości włączonych badań RCT i badań nierandomizowanych.

W publikacji zamieszczono diagram PRISMA kolejnych etapów selekcji badań. Włączono 13 badań RCT i 107 badań nierandomizowanych, w tym dla kabazytakselu odpowiednio: 1 RCT (TROPIC) i 46 bez randomizacji (14 programów wczesnego dostępu, 3 badania porównujące pacjentów z wielu programów wczesnego dostępu, 1 prospektywne wieloramienne, 5 prospektywnych jednoramiennych, 15 retrospektywnych/niejasnego typu, 8 badań ekonomicznych raportujących zużycia zasobów medycznych - nie wszystkie z tych badań zostały włączone do niniejszej analizy ze względu na bardziej rygorystyczne kryteria włączenia niż w Summers 2017). Do przeglądu włączono również badania RCT dla ABI, ENZ i RAD, tj. COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA, włączone również do niniejszego przeglądu. **W badaniu TROPIC raportowano dłuższą**

medianę przeżycia całkowitego dla CAB vs MIT (15,1 vs 12,7 mies.) oraz PFS (2,8 vs 1,4 mies.). Wyniki wszystkich badań, w tym dla ABI, ENZ i RAD, zestawiono w tabeli w oparciu o Summers 2017, podkreślając różnice pomiędzy definicjami PFS w badaniach ograniczające ich porównywanie. Włączone do przeglądu badania nierandomizowane dotyczą głównie programów wczesnego dostępu do leku typu *early access* (EAP) i *compassionate use* (CUP), których głównym celem jest ocena bezpieczeństwa terapii a ograniczone dane na temat przeżycia nie pozwalają na wykazanie znaczących różnic pomiędzy CAB, ENZ i ABI.

#### 4.1.2 Perletti 2015

Opracowanie wtórne Perletti 2015 jest przeglądem systematycznym literatury i metaanalizą (metaanaliza dotyczy jedynie ABI i orteronelu, czyli leków o takich samych mechanizmach działania) na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w II linii leczenia mCRPC z progresją po DOC. Przegląd przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA.

Włączono badania RCT fazy III obejmujące chorych z mCRPC z progresją w trakcie lub po DOC w I linii, dla systemowych interwencji doświadczalnych w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem, w skojarzeniu lub nie z kortykosteroidem. Do kryteriów wykluczenia należały: analizy post-hoc badań RCT, badania dla interwencji nakierowanych na układ kostny stosowanym w celu złagodzenia bólu lub prewencji powikłań kostnych, badania obejmujące chorych leczonych w pierwszej linii terapiami nie bazującymi na taksanach, badania dotyczące terapii opartych na DOC stosowanych po DOC. Do punktów końcowych analizowanych w przeglądzie należały: przeżycie całkowite (pierwszorzędowy) oraz przeżycie wolne od progresji radiograficznej i ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia  $\geq 3$ ).

Wyszukiwanie prowadzono w bazach PubMed, MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, BIOSIS, LILACS i innych bazach danych oraz rejestry badań (<http://apps.who.int/trialsearch/>, <http://www.controlled-trials.com/>, <http://www.clinicaltrials.gov/>) i abstrakty konferencyjne (*the European Association of Urology*, <http://www.uroweb.org/>, *the American Urological Association*, <http://www.auanet.org/>). W publikacji przedstawiono strategie wyszukiwania w poszczególnych bazach i użyte słowa kluczowe w przypadkach rejestrów badań klinicznych i doniesień konferencyjnych. Przeszukiwanie baz danych pokryło okres pomiędzy styczniem 2004 r. (rok zatwierdzenia DOC jako terapii I linii w CRPC) i styczniem 2015 r.

Poszczególne etapy selekcji badań przedstawiono na wykresie. Z 36 potencjalnych opracowań wybranych przez 2 niezależnych badaczy na podstawie tytułów i abstraktów, kryteria włączenia do przeglądu spełniło 10 publikacji raportujących wyniki z 5 badań klinicznych obejmujących łącznie 5047 pacjentów. Badania te dotyczyły enzalutamidu (AFFIRM), ipilimumabu, abirateronu (COU-AA-301), orteronelu

i kabazytakselu (TROPIC). Ryzyko błędu systematycznego (wysokie, niskie, niejasne) włączonych badań zostało oszacowane przez 3 badaczy przy użyciu narzędzia grupy *Cochrane Collaboration* i zostało przedstawione w przeglądzie. Jakość dowodów z metaanalizy przeprowadzono za pomocą GRADE. Ekstrakcję danych przeprowadziło 3 badaczy.

**W porównaniu do ramion kontrolnych obserwowaną znaczącą korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego: 4,8 mies. dla ENZ vs PLA (HR=0,63 [95%CI: 0,53; 0,75],  $p<0,0001$ ), 4,6 mies. dla ABI vs PLA (HR=0,66 [95%CI: 0,58; 0,75],  $p<0,0001$ ) i 2,4 mies. dla CAB vs MIT (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83],  $p<0,0001$ ).**

### 4.1.3 Loblaw 2013

Opracowanie wtórne Loblaw 2013 jest przeglądem systematycznym literatury na temat terapii ogólnoustrojowych w mCRPC.

Włączono badania RCT obejmujące co najmniej 50 chorych w każdym ramieniu badania, porównujące terapie ogólnoustrojowe lub ich skojarzenie (z wył. pierwotna lub wtórna terapia antyandrogenowa, leki działające ochronnie w odniesieniu do układu kostnego lub radionuklidy) z placebo lub innymi lekami u chorych z mCRPC. U chorych z mieszanymi populacjami, co najmniej 90% pacjentów musiało mieć przerzuty i wyniki końcowe takie jak: przeżycie całkowite, kontrola choroby (tj. PFS, czas do progresji, czas do niepowodzenia leczenia, odpowiedź nowotworu i odpowiedź PSA), odpowiedź objawowa lub paliatywna, jakość życia lub ocena bezpieczeństwa.

Wyszukiwanie prowadzono w bazach MEDLINE i EMBASE (dla okresu między 2003 r. a czerwcem 2012 r.; użyto określeń dotyczących metaanaliz, przeglądów systematycznych, wytycznych praktyki klinicznej i badań RCT oraz konkretnych zapytań dla choroby i interwencji), *the Cochrane Library* (poszukiwano przeglądów systematycznych i ocen technologii medycznych) i stronach konferencyjnych (*the American Society of Clinical Oncology* - lata 2009-2012). Uwzględniono również referencje z odpowiednich artykułów i sugestie ekspertów.

Poszczególne etapy selekcji badań przedstawiono na wykresie. Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 25 publikacji, obejmujących chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią lub chorych leczonych wcześniej chemioterapią. W tej drugiej grupie (tj. z wcześniejszą progresją choroby w trakcie lub po terapii DOC), dla której włączono 5 badań klinicznych (w tym TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI i AFFIRM dla ENZ; pozostałe 2 dotyczą nieanalizowanych w niniejszym raporcie leków), raportowano **korzyści w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) dla CAB, ABI i ENZ. Kabazytaksel związany był z większą toksycznością, podczas gdy ABI i ENZ miały mniej ciężkich ZN.** W publikacji oceniono jakość włączonych badań.

#### 4.1.4 Poorthuis 2017

Opracowanie wtórne Poorthuis 2017 jest przeglądem systematycznym badań RCT dotyczących terapii stosowanych w II linii leczenia chorych z mCRPC z progresją w trakcie lub po DOC. Celem przeglądu jest również ocena jakości badań – ocena ryzyka błędu systematycznego i jakości dowodów naukowych. Przegląd przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA.

Wyszukiwanie prowadzono w bazach PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* (dla okresu pomiędzy 2007-07.06.2016). Poszukiwano publikacji w języku angielskim lub holenderskim, opublikowanych w recenzowanych czasopismach, raportujących dane z badań RCT porównujących terapię II linii, tj. CAB, MIT, ABI, ENZ, rad, sipuleucel-T, orteronel, ipilimumab i sunitynib, z PLA, PRE lub pomiędzy sobą, u chorych z mCRPC z progresją w trakcie lub po DOC. Włączone badania musiały raportować wyniki (ilościowo) dla następujących punktów końcowych: OS, PFS, jakość życia lub ZN. Badania, w których nie ograniczono kryteriów włączenia do chorych wcześniej leczonych DOC, włączano, jeżeli wyniki końcowe przedstawiono osobno dla tych chorych. Nie włączono doniesień konferencyjnych. Listę referencji zidentyfikowanych przeglądów sprawdzano w celu uzupełnienia włączonych badań.

Selekcji badań dokonało 2 niezależnych badaczy na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów (poszczególne etapy selekcji badań przedstawiono na wykresie). W przypadku wątpliwości prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu. Badacze Ci następnie ekstrahowali konkretne dane z badań zgodnie z formularzem grupy CoCanCPG. Do ocenianych w przeglądzie punktów końcowych należały OS i PFS kliniczne lub radiologiczne (pierwszorzędowe PK) oraz jakość życia (wg FACT-P lub EQ-5D) i ZN (wg CTCAB). 2 niezależnych badaczy oceniło ryzyko błędu systematycznego włączonych badań (wg Cochrane) oraz jakość dowodów naukowych (wg GRADE).

Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 34 publikacji raportujących wyniki z 9 badań RCT, w tym badanie TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI, AFFIRM dla ENZ i ALSYMPCA dla RAD. Wyniki dla każdej z interwencji przedstawiono osobno.

**Zgodnie z wynikami przeglądu najlepsze dostępne dowody na temat efektywnego wydłużenia OS i PFS odnaleziono dla ABI+PRE vs PLA+PRE oraz ENZ vs PLA. U chorych z przerzutami do kości lub do trzewi wysoka jakość dowodów na wydłużenie OS została odnaleziona dla CAB+PRE vs MIT+PRE. U chorych z mCRPC z  $\geq 2$  przerzutami kości wysoka jakość dowodów na wydłużenie OS została odnaleziona dla radu, ale jego wpływ na PFS jest nieznan.**

#### 4.1.5 Saeterdal 2016 (NIPH)

Opracowanie wtórne Saeterdal 2016 to norweski raport HTA dla czterech leków (ABI, CAB, ENZ, RAD) stosowanych u pacjentów z mCRPC, wykonany przez *Norwegian*

*Institute of Public Health* (NIPH). Zawiera on ocenę efektywności klinicznej, bezpieczeństwa i opłacalności kosztowej tych leków.

Wyszukiwanie prowadzono w październiku 2015 r. w bazach *Ovid MEDLINE(R)*, *Embase (Ovid)*, *Cochrane Library: Central Register of Controlled Trials (Central)*, *NHS Economic Evaluations Database (NHS EED)*, *Centre for Reviews and Dissemination: NHS EED*, *Web of Science*, *PubMed*, *Epistemonikos*, *Google Scholar*. (strategie wyszukiwania przedstawiono w aneksie do raportu NIHR). Kontaktowano się również z przedsiębiorstwami farmaceutycznymi w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz poszukiwano badań w toku (w bazach *Clinical Trials.gov* i *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* z datą odcięcia styczeń 2016 r.). Selekcji badań pod kątem spełnienia wcześniej zdefiniowanych kryteriów włączenia dokonało 2 niezależnych badaczy. Poszczególne etapy selekcji badań przedstawiono na wykresie a listę badań wykluczonych z przyczynami wykluczenia w aneksie. Ekstrakcję danych z badań dokonał wykonała jedna osoba, a druga sprawdziła. Przeprowadzono metaanalizy parami i sieciową. Analizowanym lekom przypisano rangi w zależności od prawdopodobieństwa uzyskania najlepszych wyników dla każdego punktu końcowego. Przeprowadzono ocenę jakości dowodów za pomocą metodologii GRADE. Poszukiwano badań RCT dla ABI, CAB, ENZ, RAD w porównaniu z inną terapią lub z placebo, w populacji dorosłych chorych z mCRPC, raportujących takie punkty końcowe jak: OS, PFS, jakość życia i poważne zdarzenia niepożądane, w języku angielskim i językach skandynawskich.

Do analizy efektywności klinicznej włączono 8 badań RCT (16 publikacji), z których analizowanemu problemu decyzyjnemu (chorzy po DOC) odpowiadały 4 badania, te same co w niniejszej analizie (TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI, AFFIRM dla ENZ i ALSYMPCA dla RAD). Wyniki w raporcie NIPH przedstawiono osobno dla ABI, ENZ, CAB i RAD, w tym w podziale na chorych leczonych wcześniej chemioterapią lub nieleczonych. Metaanalizę sieciową przeprowadzono przy wykorzystaniu badań po i przed chemioterapią łącznie, stąd wyniki metaanalizy nie dotycza analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały przedstawione w niniejszej analizie.

**Wyniki dla chorych leczonych wcześniej chemioterapią. CAB w oparciu o wyniki badania TROPIC wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu z MIT (innej aktywnej terapii) w odniesieniu do:**

- PFS (progresja PSA, HR=0,75),
- OS (HR=0,70)
- i liczby zgonów (RR=0,84).

**ABI w oparciu o wyniki badania COU-AA-301 wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu do PLA (braku aktywnego leczenia) w odniesieniu do:**

- PFS (progresja PSA, HR=0,63),
- OS (HR=0,74)

- i braku pogorszenia jakości życia wg FACT-P (HR=0,61).

ENZ w oparciu o wyniki badania AFFIRM wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu do PLA (braku aktywnego leczenia) w odniesieniu do:

- PFS (progresja PSA, HR=0,25),
- OS (HR=0,63),
- braku pogorszenia jakości życia wg FACT-P (HR=0,45).

RAD w oparciu o wyniki badania ALSYMPCA wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu do PLA (braku aktywnego leczenia) w odniesieniu do:

- PFS (progresja PSA, HR=0,74)
- i OS (HR=0,70).

#### 4.1.6 Zhao 2018

Opracowanie wtórne Zhao 2018 stanowi przegląd systematyczny i bayesowską metaanalizę sieciową literatury na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii farmakologicznych stosowanych u chorych z CRPC z progresją po DOC. Przegląd przeprowadzono zgodnie z kryteriami PRISMA.

W tym celu przeszukiwano główne elektroniczne bazy danych, w tym PubMed, *Web of Science* i Embase z datą odcięcia styczeń 2017 r. (przedstawiono słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu) Poszukiwano badań RCT. Do kryteriów włączenia należały m.in. komparator w postaci aktywnego leczenia, prednizonu i placebo, placebo lub brak interwencji oraz następujące punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź PSA i zdarzenia niepożądane. Selekcji badań dokonało 2 niezależnych badaczy na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów od kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z analizy.

Włączono 17 badań RCT dla 14 różnych interwencji, w tym badanie TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI (ale również badanie Sun 2016 przeprowadzone na populacji azjatyckiej) i ALSYMPCA dla RAD. Metaanalizę sieciową przeprowadzono przy wykorzystaniu wszystkich badań włączonych do opracowania, w tym niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy, stąd wyniki metaanalizy sieciowej nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały przedstawione w niniejszej analizie. W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy przeprowadzonej parami (ang. *pair-wise metaanalysis*).

CAB w oparciu o wyniki badania TROPIC wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu do MIT w odniesieniu do: PFS (HR=0,74), OS (HR=0,71), odpowiedzi PSA (OR=2,22), ale związany był z istotnie statystycznie częściej występującymi ZN  $\frac{3}{4}$  stopnia ciężkości (OR=1,88). RAD w oparciu o wyniki badania ALSYMPCA wykazał istotną statystycznie korzyść w porównaniu do PRE w odniesieniu do:

**PFS OS (HR=0,70).** W opracowaniu Zhao 2018 przedstawiono również wyniki z poszczególnych badań włączonych do analizy.

#### 4.1.7 Fryzek 2018

Opracowanie wtórne Fryzek 2018 zawiera porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa) CAB z ABI i ENZ w odniesieniu do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w populacji chorych z mCRPC z progresją po DOC.

Wybór badań do analizy oparto na przeglądzie systematycznym opisanym w Summers 2017 (patrz rozdz. 4.1.1). Z badań RCT włączonych w badaniu Summers 2017 do przeprowadzenia porównania pośredniego zakwalifikowano 3 badania - AFFRIM, COU-AA-301 i TROPIC. Do porównania pośredniego poszukiwano badań RCT fazy 2 lub 3, niezależnie od statusu zaślepienia. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te terapię włączono do analizy badania z najlepszą opieką wspomagającą w ramieniu komparatora. Analizowano OS, PFS i ZN.

Mediana przeżycia całkowitego nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy ABI (HR=1,04 [95%CI: 0,83; 1,28]) lub ENZ (HR=0,88 [95%CI: 0,69; 1,11]) w porównaniu z CAB. Również PFS pomiędzy ABI i CAB nie różnił się istotnie statystycznie (HR=0,88 [95%CI: 0,72; 1,07]; badanie AFFIRM wykluczono z analizy PFS z powodu podejrzenia heterogeniczności). Anemia (OR=3,71 [95%CI: 1,01; 10,44]), biegunka (OR=16,60 [95%CI: 1,41; 75,31]) i krwimocz (OR=3,88 [95%CI: 1,03; 10,09]) częściej występowały u chorych leczonych CAB niż u chorych leczonych ABI, a gorączka występowała częściej u chorych leczonych CAB niż u chorych leczonych ENZ (OR=36,23 [95%CI: 1,14; 206,40]).

**Mała liczba badań klinicznych i brak wspólnego komparatora ogranicza wyniki analizy. Co więcej, wyniki dla zdarzeń niepożądanych należy interpretować ostrożnie, ponieważ wiele z nich było opartych na małych liczbach zdarzeń. Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na porównywalne profile przeżycia i zdarzeń niepożądanych.**

#### 4.1.8 Tassinari 2018

Opracowanie wtórne Tassinari 2018 stanowi przegląd systematyczny i metaanalizę sieciową mających na celu porównanie temat skuteczności klinicznej ABI, ENZ, CAB i RAD w leczeniu chorych z mCRPC z opornością na DOC.

W tym celu dwóch niezależnych analityków przeszukiwało następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CRISP i *Cochrane Systematic Reviews Databases* od stycznia 2000 do lutego 2018 r. (przedstawiono słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu). Dodatkowo przeszukiwano również *Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library* i *National Cancer Institute Database of Clinical Trials*. Poszukiwano badań RCT



(wykluczono badania RCT fazy II) dla ABI, ENZ, CAB lub RAD w porównaniu z placebo lub inną terapią.

Do metaanalizy włączono 4 badania RCT - raporty końcowe z badań COU-AA-301, AFFIRM.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w przeprowadzonym porównaniu pośrednim stanowiło przeżycie całkowite w całej populacji. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: OS w zdefiniowanych w oparciu o subpopulacjach oraz czas do progresji PSA w całkowitej populacji badań. Pomimo różnic w komparatorach (MIT dla CAB w badaniu TROPIC, PLA dla ABI, ENZ, RAD odpowiednio w badaniach COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) uznano, że MIT nie ma wpływu na poprawę OS.

Do pozostałych różnic pomiędzy badaniami należały m.in.:

- 1) Badania COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA były badaniami przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją 2:1 a badanie TROPIC było badaniem otwartym z randomizacją 1:1.
- 2) W badaniach COU-AA-301, AFFIRM i TROPIC włączeni chorzy musieli być oporni na DOC i mieć przerzuty do kości lub trzewii, podczas gdy w badaniu ALSYMPCA chorzy mieli jedynie przerzuty do kości i nie musieli mieć oporności na DOC.
- 3) Sposób podawania leków (doustne vs dożylnie).

**Wymienione różnice są przyczyną heterogeniczności metodologicznej i klinicznej i wpływają na obniżenie wiarygodności wyników przeprowadzonego porównania.**

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

#### ABI vs CAB

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w OS zarówno w całej populacji (HR=0,943 [95%CI: 0,74; 1,201], p=0,635), jak i u pacjentów z ECOG PS 0-1 (HR=0,941 [95%CI: 0,722; 1,227], p=0,653), ECOG PS 2 (HR=1 [95%CI: 0,508; 1,97], p=1), BPI-SF≤4 (HR=1,164 [95%CI: 0,807; 1,678], p=0,416), BPI-SF>4 (HR=0,833 [95%CI: 0,632; 1,234], p=0,194), leczonych wcześniej 1 wcześniejszą linią chemioterapii (HR=0,94 [95%CI: 0,7; 1,264], p=0,681), 2 wcześniejszymi liniami chemioterapii (HR=0,987 [95%CI: 0,644; 1,511], p=0,952), w wieku <65 lat (HR=0,815 [95%CI: 0,531; 1,251], p=0,394), w wieku ≥65 r.ż. (HR=1,081 [95%CI: 0,801; 1,457], p=0,61). Nie zaobserwowano również znaczącej różnicy w czasie do progresji PSA (HR=0,784 [95%CI: 0,598; 1,028], p=0,078).

#### ENZ vs CAB

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w OS zarówno w całej populacji (HR=0,911 [95%CI: 0,706; 1,148], p=0,473), jak i u pacjentów z ECOG PS 0-1 (HR=0,912 [95%CI: 0,704; 1,18], p=0,484), ECOG PS 2 (HR=0,802 [95%CI: 0,387; 1,664], p=0,554), BPI-SF≤4 (HR=1,073 [95%CI: 0,754; 1,526], p=0,695), BPI-SF>4 (HR=0,922 [95%CI: 0,64; 1,328], p=0,663), leczonych wcześniej 1 wcześniejszą linią chemioterapii (HR=0,881 [95%CI:

0,656;1,181],  $p=0,398$ ), 2 wcześniejszymi liniami chemioterapii (HR=0,987 [95%CI: 0,631; 1,542],  $p=0,954$ ), w wieku <65 lat (HR=0,778 [95%CI: 0,507; 1,193],  $p=0,25$ ), w wieku  $\geq 65$  r.ż. (HR=1,016 [95%CI: 0,747; 1,382],  $p=0,774$ ). Zaobserwowano istotną różnicę na korzyść ENZ w odniesieniu do czasu do progresji PSA (HR=0,335 [95%CI: 0,262; 0,429],  $p<0,001$ ).

#### CAB vs RAD

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w OS zarówno w całej populacji (HR=1 [95%CI: 0,781; 1,281],  $p=1,0$ ), jak i u pacjentów z ECOG PS 0-1 (HR=1 [95%CI: 0,768;1,301],  $p=1,0$ ) lub ECOG PS 2 (HR=0,988 [95%CI: 0,478; 2,039],  $p=0,974$ ). Nie zaobserwowano również znaczącej różnicy w czasie do progresji PSA (HR=1,156 [95%CI: 0,918;1,427],  $p=0,198$ ).

**Podsumowując, nie zaobserwowano istotnej różnicy w OS między octanem abirateronu, enzalutamidem, kabazytakselem i radem 223 ani w całej populacji, ani we wszystkich podgrupach pacjentów. Enzalutamid był istotnie lepszy niż octan abirateronu, kabazytaksel lub rad-223 w czasie do progresji PSA (jednakże wynik ten powinien być rozpatrywany jako mniej istotny w całościowej ocenie porównania pomiędzy terapiami).**

**Zgodnie z wnioskami autorów analizy, wydaje się, że nie ma znaczących różnic w skuteczności pomiędzy 4 analizowanymi terapiami.**

#### **4.1.9 Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2**

Ocena jakości badań wtórnych włączonych do opracowania wg skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 15.2) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych włączonych do opracowania wg skali AMSTAR 2.

| Domeny   | Summers 2017                              | Perletti 2015 | Loblaw 2013  | Poorthuis 2017                  |
|--|---|---------------|--|---------------------------------|
| Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?  | Tak                                       | Tak           | Tak  | Tak                             |
| <b>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?*</b> | Nie                                       | Tak           | Nie  | Częściowo tak                   |
| Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?   | Nie                                       | Nie           | Nie  | Nie                             |
| <b>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?*</b>   | Częściowo tak                             | Tak           | Nie  | Częściowo tak                   |
| Czy selekcja badań została powtórzona?   | Tak                                       | Tak           | Nie  | Tak                             |
| Czy ekstrakcja danych została powtórzona?  | Tak                                       | Nie           | Nie  | Nie                             |
| <b>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?*</b>  | Nie                                       | Nie           | Nie  | Tak                             |
| Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?  | Nie                                       | Częściowo tak | Częściowo tak                                      | Tak                             |
| <b>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?*</b>   | RCT: częściowo tak, nieRCT: częściowo tak | Tak           | Częściowo tak                                      | Tak                             |
| Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?   | Nie                                       | Tak           | Nie  | Nie                             |
| <b>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?*</b>  | Nie przeprowadzono meta-analizy           | Nie           | RCT: Nie przeprowadzono meta-analizy, nie RCT: Nie | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?                                 | Nie przeprowadzono meta-analizy           | Nie           | Tak  | Nie przeprowadzono meta-analizy |

| Domeny  | Summers 2017                    | Perletti 2015    | Loblaw 2013      | Poorthuis 2017                  |
|---|---------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------|
| <b>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?*</b>   | Nie                             | Tak              | Nie              | Tak                             |
| Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?  | Nie                             | Nie              | Tak              | Tak                             |
| <b>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?*</b> | Nie przeprowadzono meta-analizy | Nie              | Nie              | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?   | Tak                             | Tak              | Nie              | Nie                             |
| Ocena ogólna przeglądu:   | Krytycznie niska                | Krytycznie niska | Krytycznie niska | Umiarkowana                     |

\* domena krytyczna.

**Tab. 13. Ocena jakości badań wtórnych włączonych do opracowania wg skali AMSTAR 2 cd.**

| Domeny   | Saeterdal 2016 (NIPH) | Zhao 2018     | Fryzek 2018   | Tassinari 2018 |
|--|-----------------------|---------------|---------------|----------------|
| Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?  | Tak                   | Tak           | Tak           | Nie            |
| <b>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?*</b> | Częściowo tak         | Częściowo tak | Nie           | Nie            |
| Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?   | Nie                   | Nie           | Nie           | Nie            |
| <b>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?*</b>   | Częściowo tak         | Częściowo tak | Częściowo tak | Częściowo tak  |
| Czy selekcja badań została powtórzona?   | Tak                   | Tak           | Nie           | Tak            |

| Domeny   | Saeterdal<br>2016 (NIPH) | Zhao 2018           | Fryzek 2018         | Tassinari<br>2018   |
|--|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Czy ekstrakcja danych została powtórzona?  | Tak                      | Nie                 | Tak                 | Tak                 |
| <b>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?*</b>  | Tak                      | Nie                 | Nie                 | Nie                 |
| Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?  | Tak                      | Częściowo<br>tak    | Nie                 | Nie                 |
| <b>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?*</b>  | Tak                      | Tak                 | Częściowo<br>tak    | Tak                 |
| Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?   | Tak                      | Nie                 | Nie                 | Nie                 |
| <b>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne z estawienia wyników?*</b>   | Nie                      | Nie                 | Tak                 | Tak                 |
| Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?   | Tak                      | Nie                 | Tak                 | Tak                 |
| <b>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?*</b>   | Tak                      | Nie                 | Tak                 | Tak                 |
| Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?   | Nie                      | Nie                 | Tak                 | Tak                 |
| <b>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?*</b> | Nie                      | Nie                 | Nie                 | Nie                 |
| Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?  | Tak                      | Tak                 | Tak                 | Tak                 |
| Ocena ogólna przeglądu:  | Krytycznie<br>niska      | Krytycznie<br>niska | Krytycznie<br>niska | Krytycznie<br>niska |

\* domena krytyczna.

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Prace pierwotne zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia i prace bez autora lub bez abstraktu oraz prace w językach innych niż polski i angielski, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu.

W ramach wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej kabazytakselu do 19 grudnia 2017 r. zidentyfikowano 118 prac (w tym 46 spoza przeglądu) – 17 opracowań wtórnych, 85 badań pierwotnych ocenianych pod kątem oceny efektywności praktycznej kabazytakselu, 16 dodatkowych dowodów naukowych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego (badania RCT dla efektywności klinicznej patrz niżej). W ramach aktualizacji przeglądu z 24 lipca 2018 r. zidentyfikowano dodatkowo 11 publikacji.

W ramach wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu i dichloroku radu Ra-223 do 18/19 grudnia 2017 r. zidentyfikowano 87 prac (w tym 12 spoza przeglądu, tj. w ramach przeglądu piśmiennictwa przeglądanych pełnych tekstów) dotyczących badań, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. W ramach aktualizacji przeglądu z 24 lipca 2018 r. zidentyfikowano dodatkowo 7 publikacji (z czego 4 oceniono w ramach kwalifikacji do dowodów naukowych dla CAB – innych niż RCT).

Diagram wg QUOROM<sup>21</sup>/PRISMA<sup>22</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych, przedstawiono na poniższym rysunku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 27 opracowań dla kabazytakselu:

- efektywność praktyczna: 11 badań (12 publikacji),
- badania wtórne: 8 badania (8 publikacji),
- dodatkowe dowody:
  - 3 raporty (EMA, FDA, ScHARR) włączone jako dodatkowe dowody z badania TROPIC oraz
  - 4 badania nierandomizowane (4 publikacje).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa abirateronu, enzalutamidu i dichloroku radu Ra-223 włączono dla:

- kabazytakselu: badanie TROPIC (6 publikacji);
- abirateronu: badanie COU-AA-301 (11 publikacji);
- enzalutamidu: badanie AFFIRM (9 publikacji);

- dichlorku radu Ra-223: badanie ALSYMPCA (10 publikacji).

**W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223 w docelowej populacji chorych.**

Badanie TROPIC to randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania kabazytakselu z mitoksantronem (oba leki w skojarzeniu z prednizonem) w populacji chorych z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem (populacja docelowa).

Badanie COU-AA-301 to randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania abirateronu z placebo (oba leki w skojarzeniu z prednizonem) w populacji chorych z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem (populacja docelowa).

Badanie AFFIRM to randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania enzalutamidu z w populacji chorych z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem (populacja docelowa).

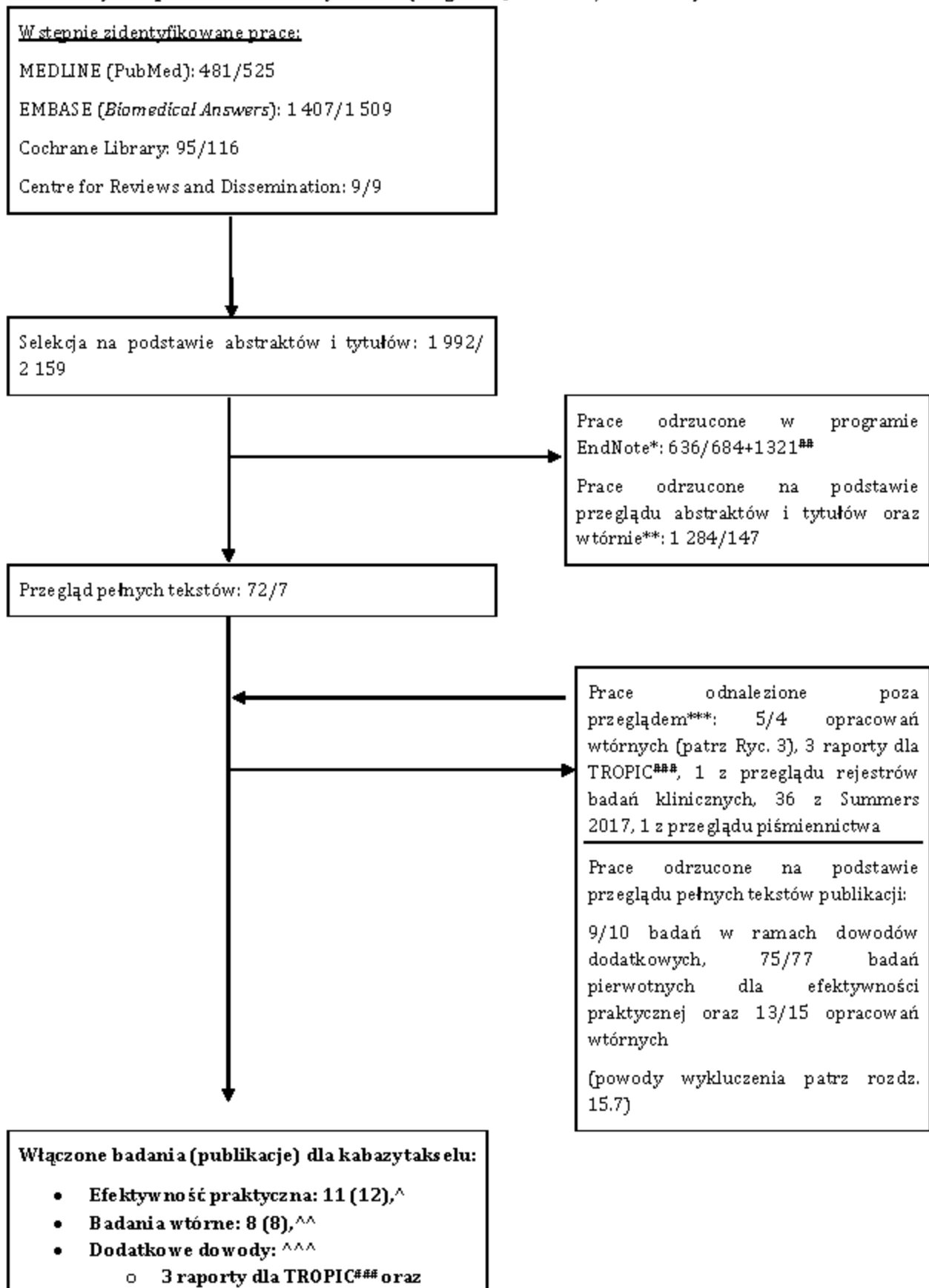
Badanie ALSYMPCA to randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania dichlorku radu Ra-223 z placebo w populacji chorych z mCRPC zarówno leczonych wcześniej docetakselem, jak i nie otrzymujących wcześniej docetakselu (populacja szersza od docelowej, ale dostępne są główne wyniki wydzielone dla populacji leczonych wcześniej DOC).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do analizy przedstawiono w rozdz. 15.6. (i 15.6.1).

Listę publikacji wykluczonych z analizy wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w rozdz. 15.7 (i 15.7.1).

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabazytakselu (diagram QUOROM<sup>21</sup>/PRISMA<sup>22</sup>).<sup>#</sup>

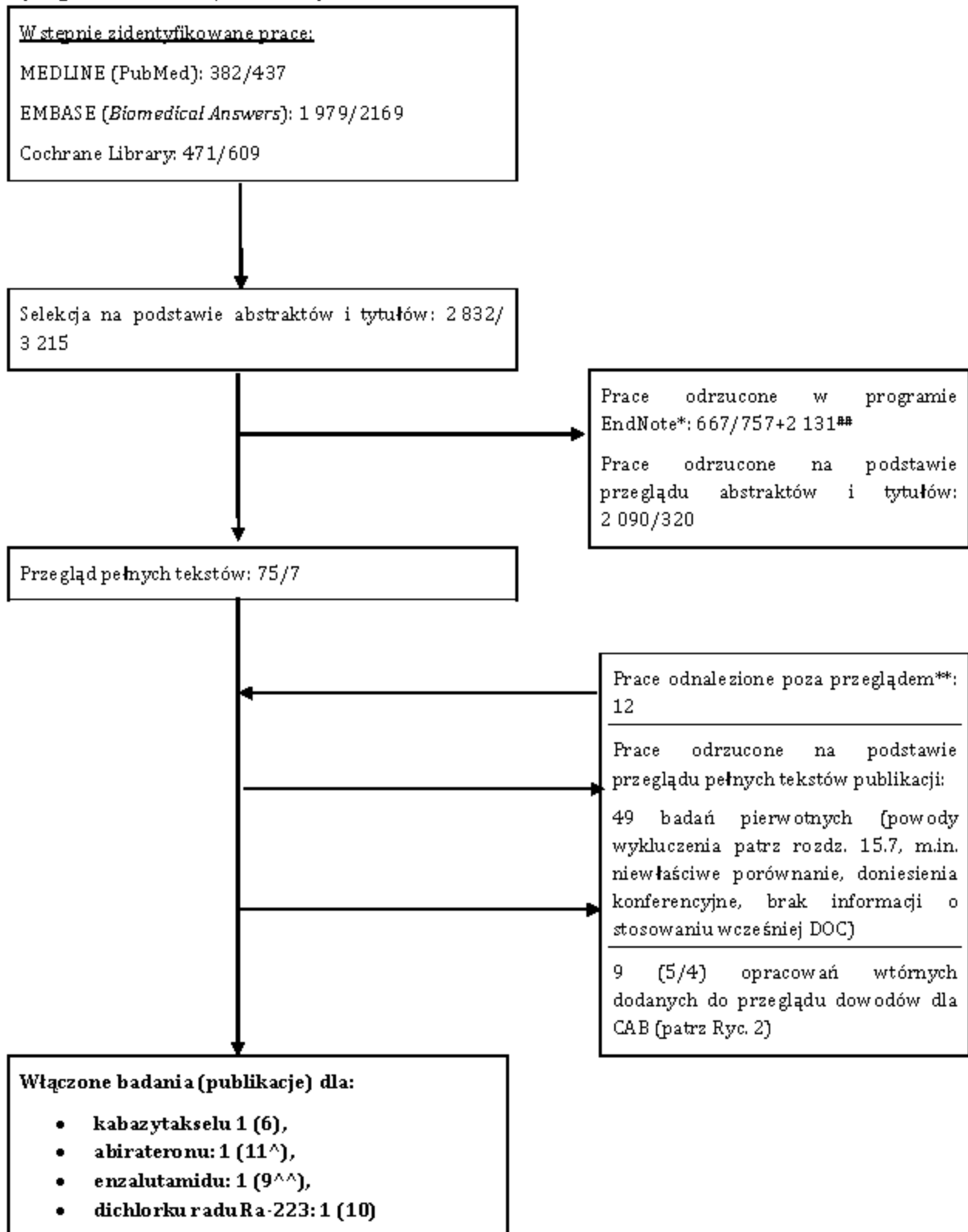




o **4 badania nierandomizowane**

\* wyniki dla wyszukiwania pierwotnego, tj. z grudnia 2017 r. oraz po ukośniku dla aktualizacji z lipca 2018 r.; \* dotyczy baz MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* — eliminacja wyników bez autorów, bez abstraktów oraz eliminacja powtórzeń i prac w jęz. innych niż polski i angielski w programie EndNote; \*\* duplikaty pomiędzy pierwotnym wyszukiwaniem i aktualizacją odnalezione i usunięte w programie EndNote; \*\* ze względu na odnaleziony wiarygodny przegląd badań randomizowanych i nierandomizowanych Summers 2017 z datą odjęcia styczeń 2010-luty 2015 oraz przeprowadzony przegląd badań RCT (patrz rys. niżej) wykluczono dodatkowo prace z lat 2010-2014 (objęte przeglądem Summers 2017) oraz prace dotyczące badań RCT (objęte przeglądem badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABL, ENZ, RAD); \*\*\* w ramach przeglądu piśmiennictwa przeglądanych pełnych tekstów (w tym Summers 2017) lub w przeglądzie badań RCT (patrz rys. niżej); \*\*\* EMA, FDA, SchARR; ^ z czego w pierwotnym wyszukiwaniu zidentyfikowano 10 badań (10 publikacji); ^^ z czego w pierwotnym wyszukiwaniu zidentyfikowano 4 badania (4 publikacje); ^^ z czego w szystkie zidentyfikowano w pierwotnym wyszukiwaniu.

Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu i dichlorlku radu Ra-223 (diagram QUOROM<sup>21</sup>/PRISMA<sup>22</sup>).<sup>#</sup>



<sup>#</sup> wyniki dla wyszukiwania pierwotnego, tj. z grudnia 2017 r. oraz po ukośniku dla aktualizacji z lipca 2018 r.; \* eliminacja wyników bez autorów, bez abstraktów oraz eliminacja powtórzeń i prac w jęz. Innych

niż polski i angielski w programie EndNote; \*\* duplikaty pomiędzy pierwotnym wyszukiwaniem i aktualizacją odnalezione i usunięte w programie EndNote; \*\* w ramach przeglądu piśmiennictwa przeglądanych pełnych tekstów; ^ z czego 2 publikacje zidentyfikowane w ramach aktualizacji wyszukiwania; ^^ z czego 1 publikacja zidentyfikowana w ramach aktualizacji wyszukiwania.

#### 4.2.1 Metodyka badań randomizowanych

Włączone do analizy badanie TROPIC porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo kabazytakselu z mitoksantronem (obydwa leki w skojarzeniu z prednizonem)<sup>4</sup> było badaniem randomizowanym przeprowadzonym bez zaślepienia.

Populację badania TROPIC stanowiły osoby dorosłe z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetakselem.

Badanie TROPIC miało charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy (146 ośrodków, 26 państw). Mediana czasu obserwacji wynosiła 12,8 miesiąca.

Badanie TROPIC przeprowadzono w grupie 755 pacjentów (378 chorych otrzymywało kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem i 377 było leczonych mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem). Odpowiedź na leczenie DOC zdefiniowano jako redukcję stężenia PSA podczas leczenia DOC bez objawów progresji radiologicznej lub klinicznej.

Chorzy w badaniu TROPIC byli leczeni kabazytakselem w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanym w 1-godzinny wlew dożylny (i.v.) co 21 dni lub mitoksantronem w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. i.v. przez 15-30 min. co 21 dni. Obu grupom podawano również prednizon w dawce 10 mg/d.

Stosowanie G-CSF jako profilaktyki było niedozwolone podczas pierwszego cyklu. G-CSF można było zastosować jedynie (według uznania lekarza) po pierwszym wystąpieniu neutropenii trwającej 7 dni lub dłużej lub neutropenii powikłanej gorączką lub infekcją.

W badaniu TROPIC uzasadniono liczebność włączonej populacji: badanie to wymagało włączenia 720 chorych, po 360 do grupy, aby wykryć 25% różnicę w HR w odniesieniu do zgonów. Pomimo że nie sformułowano formalnej hipotezy, można uznać badanie TROPIC za badanie typu *superiority*.

Analizę dla pierwszorzędných punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT).

Badanie TROPIC było sponsorowane przez firmę Sanofi-Aventis.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223 w docelowej populacji oraz pozwalających na możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. W badaniu TROPIC komparator dla CAB stanowiła inna terapia, tj. MIT, podczas gdy w badaniach odnalezionych dla ABI,

---

<sup>4</sup> Prednizolon był dopuszczony zamiast prednizonu w państwach, w których prednizon nie był dostępny.

ENZ i RAD, tj. COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA, komparator stanowiło placebo, tj. brak leczenia.

Charakterystykę badań pierwotnych włączonych do opracowania zestawiono w poniższych tabelach. W przypadku ABI, ENZ i RAD w celu uzupełnienia tabeli poza publikacjami z badań korzystano z analiz klinicznych złożonych do AOTMiT.<sup>23,24,25</sup>

**Tab. 14. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do opracowania – badanie randomizowane TROPIC.**

| Badanie    | Metoda badania  | Liczba ośrodków   | Liczebność populacji całkowitej/docelowej | Czas obserwacji dla populacji całkowitej                                      | Populacja  | Porównywane interwencje, populacja całkowita/populacja docelowa, N  |
|------------|---|---|---|---|--|---|
| TROPIC     | wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia*              | 146 ośrodków, 26 państw (Europa, USA, Ameryka Płd., Azja) | 755/155                                   | mediana 12,8 (IQR 7,8-16,9) miesiąca/akt. mediana 25,5 (IQR 20,7; 30,0) mies. | chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu DOC  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAB 25 mg/m<sup>2</sup> p.c. i.v. przez 1 godz. co 21 dni + prednizon 10 mg/d**, N=378/78</li> <li>• MIT 12 mg/m<sup>2</sup> p.c. i.v. przez 15-30 min. co 21 dni + prednizon 10 mg/d**, N=377/77</li> </ul>                                       |
| COU-AA-301 | wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby | 147 ośrodków w 13 krajach                                 | 1195                                      | mediana 12,8/akt. mediana 20,2 mies.  | dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na DOC | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABI 1000 mg/d p.o. (4 tabl. po 250 mg; co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku) co 28 dni +5 mg PRE/2xd, N=797</li> <li>• PLA 4 tabl./d p.o. (co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku) co 28 dni +5 mg PRE/2xd, N=398</li> </ul> |

| Badanie  | Metoda badania  | Liczba ośrodków           | Liczebność populacji całkowitej/docelowej | Czas obserwacji dla populacji całkowitej | Populacja   | Porównywane interwencje, populacja całkowita/populacja docelowa, N  |
|----------|---|---------------------------|---|--|---|---|
| AFFIRM   | wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby | 156 ośrodków w 15 krajach | 1199                                      | mediana 14,4 mies.                       | dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia, N=800</li> <li>• PLA (Labrasol®) w formie kapsułek identycznych do ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość), N=399</li> </ul> |
| ALSYMPCA | wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby | 136 ośrodków w 19 krajach | 921                                       | bd (planowany okres obserwacji 3 lata)   | chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie CRPC, z progresją choroby, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAD 50 kBq/kg mc. Co 4 tyg. (łącznie 6 podań), N=614</li> <li>• PLA podawane w taki sam sposób i w takiej samej postaci jak interwencja, N=307</li> </ul>  |

IQR - rozstęp międzykwartylny (ang. *interquartile range*); \* badanie maskowane w stosunku do grupy badaczy oceniających wyniki; \*\* lub zbliżona dawka pre dniem, jeżeli pre dniem nie był dostępny.

**Tab. 15. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do opracowania – badanie randomizowane TROPIC cd.**

| Badanie    | Szczegółowy protokół | Metody statystyczne | Sponsor badania                                 | Analiza ITT | Hipoteza       | Uzasadnienie liczebności próby |
|------------|----------------------|---------------------|---|-------------|----------------|--------------------------------|
| TROPIC     | tak                  | opisane             | badanie sponsorowane przez Sanofi-Aventis       | tak*        | H: superiority | tak (w odniesieniu do zgonów)  |
| COU-AA-301 | tak                  | opisane             | Cougar Biotechnology, Inc                       | tak*        | H: superiority | tak                            |
| AFFIRM     | tak                  | opisane             | Medivation i Astellas Pharma Global Development | tak         | H: superiority | tak                            |
| ALSYMPCA   | tak                  | opisane             | Algeta i Bayer HealthCare Pharmaceuticals       | tak*        | H: superiority | tak                            |

\* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego; do oceny bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

#### 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań randomizowanych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.<sup>17</sup> oraz zgodnie ze skalą Cochrane<sup>18</sup>. Zestawienie oceny jakości badań przedstawiają poniższe tabele.

Badanie TROPIC oraz badania COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA włączone do przeglądu systematycznego według klasyfikacji doniesień naukowych były badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).<sup>26</sup>

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5. Badania włączone do analizy charakteryzowały się umiarkowanie wysoką jakością wg skali Jadad – patrz Tab. 16. Badanie TROPIC ocenione zostało na 3 pkt. otrzymane za randomizację chorych i jej opis oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Krytyczna ocena badania TROPIC wynika z braku zaślepienia.

Zgodnie z oceną Cochrane badanie TROPIC charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego (patrz



Tab. 17).

**Tab. 16. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

| Badanie    | Randomizacja | Metoda podwójnie ślepej próby | Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania | Punktacja sumaryczna wg Jadad | Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT |
|------------|--------------|-------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------------|
| TROPIC     | 2            | 0                             | 1  | 3                             | IIA                                 |
| COU-AA-301 | 2            | 2                             | 1  | 5                             | IIA                                 |
| AFFIRM     | 2            | 2                             | 1  | 5                             | IIA                                 |
| ALSYMPCA   | 2            | 2                             | 1  | 4                             | IIA                                 |

**Tab. 17. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane (Higgins 2011).**

| Badanie    | Randomizacja | Ukrycie kodu randomizacji | Zaślepienie badaczy i pacjentów | Zaślepienie oceny efektów | Niekompletne dane zaadresowane | Selektywne raportowanie | Inne czynniki |
|------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| TROPIC     | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | niskie                  | niskie        |
| COU-AA-301 | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | nieznane                | niskie        |
| AFFIRM     | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | nieznane                | niskie        |
| ALSYMPCA   | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | nieznane                | niskie        |

#### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA włączonych do przeglądu.<sup>5</sup>

**Tab. 18. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów – badanie TROPIC.**

| Badanie | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |
|---------|--|---|
| TROPIC  | <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>przerzutowy RGK z progresją choroby po leczeniu DOC;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG 0-2;</li> <li>w przypadku pacjentów z ogniskami mierzalnymi wymagana udokumentowana progresja wg RECIST i obecność co najmniej jednej zmiany przerzutowej w trzewiach lub tkankach miękkich;</li> <li>w przypadku pozostałych pacjentów wymagany wzrost stężenia PSA w surowicy krwi lub pojawienie się co najmniej jednej zmiany przerzutowej udowodnionej radiograficznie.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie mitoksantronem;</li> <li>radioterapia co najmniej 40% szpiku kostnego;</li> <li>leczenie przeciwnowotworowe inne niż analogi hormonu uwalniającego go hormon luteinizujący stosowane w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.</li> </ul> |

<sup>5</sup> W przypadku ABI, ENZ i RAD w celu uzupełnienia tabeli poza publikacjami z badań korzystano z analiz klinicznych złożonych do AOTMIT.<sup>23,24,25</sup>

| Badanie    | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|------------|--|--|
| COU-AA-301 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub charakteru drobnokomórkowego</li> <li>• progresja choroby wg kryteriów <i>Prostate Cancer Working Group</i> (ciągły wzrost PSA określonej wartości potwierdzony w dwóch kolejnych pomiarach) lub radiologiczna progresja w tkance miękkiej lub kościach z/lub bez progresją w ocenie stężenia PSA</li> <li>• kastracja chemiczna lub chirurgiczna, trwająca supresja androgenów – stężenie testosteronu w surowicy <math>\leq 50</math> ng/dl (<math>\leq 2,0</math> nmol/l)</li> <li>• niepowodzenie leczenia docetakselem – nie więcej niż 2 rodzaje chemioterapii</li> <li>• mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• status sprawności wg ECOG <math>\leq 2</math></li> <li>• stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>• liczba płytek krwi <math>\geq 100000/\mu\text{l}</math></li> <li>• stężenie albuminy w surowicy <math>\geq 3,0</math> g/dl<br/>stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN lub klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min.</li> <li>• stężenie potasu w surowicy <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: AspAT lub AlAT <math>\geq 2,5 \times</math> GGN (u pacjentów z przerzutami w wątrobie AspAT lub AlAT <math>\leq 5 \times</math> GGN było dozwolone)</li> <li>• stężenie bilirubiny w surowicy <math>\geq 1,5 \times</math> GGN (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta)</li> <li>• poważna współistniejąca choroba niezłotliwa, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP <math>\geq 160</math> mmHg lub rozkurczowe BP <math>\geq 95</math> mmHg), zaburzenia funkcji przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, klinicznie istotna choroba serca</li> <li>• wcześniejsze stosowanie ketokonazolu</li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|---------|--|--|
| AFFIRM  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego;</li> <li>• stężenie testosteronu w surowicy krwi &lt;50 ng/dl (&lt;1,7 nmol/l) podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• trwająca terapia, polegająca na inaktywacji androgenów poprzez ciągłe ograniczenie uwalniania hormonu gonadotropiny (GnRH) lub orchiectomię (kastracja medyczna lub chirurgiczna); u chorych bez przeprowadzonej orchiectomii w okresie leczenia konieczne jest zapewnienie efektywnego utrzymania stężenia GnRH;</li> <li>• utrzymanie stałego dawkowania bisfosfonianem w okresie <math>\geq 4</math> tyg. u chorych, przyjmujących te leki;</li> <li>• progresja CRPC (oznaczona za pomocą stężenia PSA lub obrazowania po chemioterapii opartej na docetakselu), definiowana za pomocą co najmniej jednego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ co najmniej trzykolejne, rosnące oznaczenia stężenia PSA, w odstępach co najmniej tyg., stężenie PSA podczas badania przesiewowego <math>\geq 2</math> ng/ml;</li> <li>○ postępująca choroba tkanek miękkich (na podstawie RECIST);</li> <li>○ postępująca choroba kości (<math>\geq 2</math> zmiany chorobowe wykryte za pomocą obrazowania kości).</li> </ul> </li> <li>• <math>\leq 2</math> schematy chemioterapii opartej na <math>\geq 1</math> schemat docetakselu;</li> <li>• stan sprawności 0-2 wg ECOG;</li> <li>• szacowana długość życia <math>\geq 6</math> m-cy;</li> <li>• chorzy będący w stanie pomyślnie zaakceptować lek i zgodzić się z wymaganiami badania;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka współistniejąca choroba/infekcja/zaburzenie mogące wpłynąć na udział chorego w badaniu;</li> <li>• przerzuty do mózgu lub aktywne choroby zewnątrzoponowe;</li> <li>• całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych &lt;1 500/<math>\mu</math>l, liczba płytek krwi &lt;100 000/<math>\mu</math>l i stężenie hemoglobiny &lt;5,6 mmol/l (9 g/dl) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• całkowite stężenie bilirubiny, aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) ponad 2 razy większe od górnej granicy normy;</li> <li>• stężenie kreatyniny &gt;177 <math>\mu</math>mol/l (&gt;2 mg/dl);</li> <li>• stężenie albuminy we krwi &lt;30 g/l (3,0 g/dl);</li> <li>• przerzuty w okresie ostatnich 5 lat inne niż leczony nieczerniakowaty rak skóry;</li> <li>• leczenie antagonistami receptorów androgenowych, inhibitorem 5-<math>\alpha</math>-reduktazy, estrogenami lub chemioterapią w przeciągu 4 tyg. od włączenia do badania;</li> <li>• szczepienia terapeutyczne, stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego;</li> <li>• stosowanie środków mogących zmniejszyć stężenie PSA, stosowane systemowo kortykosteroidy w dawce większej niż równoważnik 10 mg prednizonu/prednizolonu na dobę w okresie 4 tyg. od włączenia do badania;</li> </ul> |
| 68/232  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby w trakcie leczenia ketokonazolem;</li> <li>• radioterapia w okresie 3 tyg. lub leczenie radionuklidami w okresie 8 tyg. od włączenia</li> </ul>   |

| Badanie  | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia  |
|----------|---|---|
| ALSYMPCA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację<sup>1</sup>, z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA <math>\geq 5</math> ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej w wcześniejszej wartości referencyjnej])</li> <li>• <math>\geq 2</math> przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym</li> <li>• choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem ze-wnętrzną radioterapią (EBRT) wymagany przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni</li> <li>• brak przerzutów do narządów trzewnych</li> <li>• zastosowanie najlepszej standardowej opieki</li> <li>• brak intencji zastosowania chemioterapii cyto-toksycznej w najbliższych 6 miesiącach</li> <li>• wcześniejsze leczenie docetakselem <math>\geq</math> 12 tygodni zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• stopień sprawności ECOG 0-2</li> <li>• przewidywana dalsza długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>• odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek</li> <li>• konkretne wartości wybranych parametrów laboratoryjnych.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi</li> <li>• obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie)</li> <li>• wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego</li> <li>• inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat</li> <li>• zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek</li> <li>• chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie, lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii</li> <li>• radioterapia połowy ciała</li> <li>• ogólnoustrojowa radioterapia z wykorzystaniem preparatów radioizotopowych w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie</li> <li>• przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> <li>• terapia z zastosowaniem Ra-223.</li> </ul> |

Skala ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; stopień sprawności w tej skali może przyjąć wartość od 0 do 5 – im większa wartość, tym cięższy stan chorego; sprawność w skali ECOG  $\geq 2$  oznacza, że pacjent jest zdolny do opieki nad sobą, ale niezdolny do pracy i spędza poza łóżkiem ponad połowę dnia.

Progresja wg RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) definiowana jest jako zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych (patrz rozdz. 15.4). Kryteria RECIST stanowią najbardziej powszechną metodę oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe; wprowadziły one określenie jednego (największego) wymiaru guza oraz zdefiniowały częściową odpowiedź na leczenie jako redukcję sumy mierzalnych zmian o 30% lub więcej, a progresję choroby jako wzrost o 20% lub większy bądź jako wystąpienie nowych zmian.

#### 4.2.4 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dla randomizowanych badań klinicznych (TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) włączonych do niniejszego opracowania.<sup>6</sup>

**Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu TROPIC.**

| Badanie | Pierwszorzędowe punkty końcowe   | Drugorzędowe punkty końcowe  |
|---------|--|--|
| TROPIC  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy (przeżycie wolne od progresji choroby): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ progresja PSA;</li> <li>○ progresja nowotworu;</li> <li>○ progresja bólu;</li> <li>○ zgon;</li> </ul> </li> <li>• odpowiedź PSA;</li> <li>• progresja PSA;</li> <li>• obiektywna odpowiedź w oparciu o kryteria RECIST w przypadku chorych z ogniskami mierzalnymi;</li> <li>• czas do progresji nowotworu (wg RECIST);</li> <li>• odpowiedź na ból lub progresja bólu;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul> |

<sup>6</sup> W przypadku ABI, ENZ i RAD w celu uzupełnienia tabeli poza publikacjami z badań korzystano z analiz klinicznych złożonych do AOTMiT.<sup>23,24,25</sup>

| Badanie    | Pierwszorzędowe punkty końcowe   | Drugorzędowe punkty końcowe  |
|------------|--|--|
| COU-AA-301 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji PSA wg PCWG2;</li> <li>• przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg PSA;</li> <li>• odpowiedź na ból i progresja bólu oraz czas do progresji bólu;</li> <li>• paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność;</li> <li>• czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność oraz czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność;</li> <li>• czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>  |
| AFFIRM     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• progresja PSA;</li> <li>• przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby;</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń kostnych;</li> <li>• odpowiedź na leczenie wg PSA;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia;</li> <li>• nasilenie bólu;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul>   |
| ALSYMPCA   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym</li> <li>• czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>• normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>• czas do zwiększenia stężenia PSA</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku</li> <li>• czas do pierwszego użycia opioidów</li> <li>• jakość życia</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul> |

Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), będące pierwszorzędowym punktem końcowym, zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Pozostałe punkty końcowe w badaniu TROPIC:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*) oszacowano od momentu randomizacji chorych do momentu wystąpienia: progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Odpowiedź PSA definiowano jako redukcję stężenia PSA w surowicy u co najmniej 50% pacjentów z wartością początkową  $\geq 20$   $\mu\text{g/l}$ .
- Progresja PSA zdefiniowana jest jako wzrost stężenia PSA  $\geq 25\%$  w stosunku do najniższego stężenia, pod warunkiem, że wzrost absolutnej wartości PSA wynosił  $\geq 5$   $\mu\text{g/l}$  u chorych bez odpowiedzi PSA lub  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości najniższego stężenia u chorych z odpowiedzią PSA.
- Odpowiedź obiektywną (całkowitą lub częściową) w przypadku chorych z ogniskami mierzalnymi zdefiniowano zgodnie z kryteriami RECIST (patrz rozdz. 15.4).
- Progresję nowotworu zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST.
- Odpowiedź na ból zdefiniowano jako obniżenie o co najmniej 2 punkty początkowej mediany punktacji w ocenie natężenia bólu w momencie badania (ang. *present pain intensity*, PPI) bez jednoczesnego zwiększenia punktacji dla zużycia analgetyków lub zmniejszenie o ponad 50% zużycia analgetyków bez jednoczesnego wzrostu bólu, utrzymujące się co najmniej przez 3 tygodnie.
- Progresja w odniesieniu do bólu zdefiniowana jest jako wzrost mediany punktacji PPI o  $\geq 1$  punkt lub zwiększenie o  $\geq 25\%$  punktacji dla zużycia analgetyków lub konieczność radioterapii paliatywnej.
- Zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie ze skalą toksyczności NCI-CTCAE (ang. *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*; wersja 3) oraz wg terminologii MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*; wersja 12.0).

#### 4.2.5 Charakterystyka populacji

**W badaniu TROPIC analizowano chorych z przerzutowym HRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu lub w trakcie leczenia docetakselem.**

Proces randomizacji w badaniu TROPIC był skuteczny - charakterystyka wyjściowa pacjentów w obu grupach pod względem demograficznym była zbliżona w odniesieniu do wieku (mediana wieku w analizowanych grupach wynosiła ok. 67-68 lat, IQR: od 61 do 73 lat), rasy (odsetek rasy kaukaskiej wyniósł  $\sim 83,5\%$ ), stanu sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG (ECOG 0-1 u 92% chorych w obydwu grupach),<sup>7</sup>

---

<sup>7</sup>Skala sprawności wg ECOG pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Stopień sprawności w tej skali może przyjąć wartość od 0 do 5 - im większa wartość, tym cięższy stan chorego (5 oznacza zgon). 1. stopień sprawności oznacza obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy.



zakresu choroby (z wyjątkiem przerzutów do kości, które istotnie statystycznie częściej występowały u chorych randomizowanych do leczenia mitoksantronem: RR=0,92 [95%CI: 0,86; 0,98], p=0,01, RD=-0,07 [95%CI: -0,12; -0,02], p=0,01, NNH=na) oraz możliwości określenia stopnia zaawansowania choroby (ok. 50% chorych).

Do wnioskowanego programu lekowego mają być włączani pacjenci z wcześniejszą pozytywną odpowiedzią na leczenie docetakselem, definiowaną jako: przyjęcie dawki  $\geq 225$  mg/m<sup>2</sup> i/lub zmniejszenie dolegliwości bólowych i/lub odpowiedź zgodna z kryteriami RECIST lub kryteriami przyjętymi w danym ośrodku. Wszyscy pacjenci w badaniu TROPIC przyjmowali docetaksel w dawce  $\geq 225$  mg/m<sup>2</sup> przed włączenia do badania, a więc spełniali warunek włączenia do programu lekowego.

W grupie chorych leczonych kabazytakselem w badaniu TROPIC wymagana była premedykacja w postaci kortykosteroidów, leków antyhistaminowych i antagonistów receptora H<sub>2</sub>.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych dla całkowitej populacji z badań TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA przedstawiono w Tab. 20, Tab. 21, Tab. 22.<sup>B</sup>

---

<sup>a</sup> W przypadku ABI, ENZ i RAD w celu uzupełnienia tabeli poza publikacjami z badań korzystano z analiz klinicznych złożonych do AOTMiT.<sup>23,24,25</sup>

**Tab. 20. Charakterystyka populacji w badaniu TROPIC.**

| Badanie                      | Wiek, lata,<br>mediana<br>(IQR) | Rasa, n (%) |                    |                |        | Stopień<br>sprawności wg<br>ECOG 0-1, n (%) | Lokalizacja choroby, n (%) |                       |                        |                               |          |    |
|------------------------------|---------------------------------|-------------|--------------------|----------------|--------|---|----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|----------|----|
|                              |                                 | kaukaska    | Afroamer-<br>ykane | azjaty-<br>cka | inna   |   | przerzuty<br>ka            | przerzuty<br>do kości | przerzuty<br>do trzewi | miejscowy<br>nawrót           | nieznane |    |
| <b>TROPIC</b>                |                                 |             |                    |                |        | *   |                            |                       |                        |                               |          |    |
| CAB, N=378                   | 68 (62-73)                      | 317 (84)    | 20 (5)             | 26 (7)         | 15 (4) | 350 (93)                                    | 364 (96)                   | 303 (80)              | 94 (25)                | 14 (4)                        | 0        |    |
| MIT, N=377                   | 67 (61-72)                      | 314 (83)    | 20 (5)             | 32 (8)         | 11 (3) | 344 (91)                                    | 356 (94)                   | 328 (87)              | 94 (25)                | 20 (5)                        | 1 (<1)   |    |
| <b>COU-AA-301</b>            | **                              |             |                    |                |        |   |                            |                       |                        |                               |          |    |
| ABL, N=797                   | 69 (42-95)                      | bd          | bd                 | bd             | bd     | 715 (90)                                    | bd                         | 709 (89)              | bd                     | bd                            | bd       |    |
| PLA, N=398                   | 69 (39-90)                      | bd          | bd                 | bd             | bd     | 353 (89)                                    | bd                         | 357/397<br>(90)       | bd                     | bd                            | bd       |    |
| <b>AFFIRM</b>                | **                              |             |                    |                |        |   |                            |                       | #                      |                               |          |    |
| ENZ, N=800                   | 69 (41-92)                      | bd          | bd                 | bd             | bd     | 730 (91)                                    | bd                         | 735 (92)              | 567 (71)               | bd                            | bd       |    |
| PLA, N=399                   | 69 (49-89)                      | bd          | bd                 | bd             | bd     | 367 (92)                                    | bd                         | 364 (91)              | 275 (69)               | bd                            | bd       |    |
| <b>ALSYMPCA</b>              | **                              |             |                    |                |        |   |                            |                       | kryterium<br>włączenia | kryterium<br>wyklucze-<br>nia | bd       | Bd |
| RAD, N=614                   | 71 (49-90)                      | 575 (94)    | bd                 | bd             | bd     | 536 (87)                                    | bd                         |                       |                        |                               | bd       | Bd |
| PLA, N=307                   | 71 (44-94)                      | 290 (94)    | bd                 | bd             | bd     | 265 (86)                                    | bd                         |                       |                        |                               | bd       | bd |
| <b>ALSYMPCA po<br/>DOC##</b> | **                              |             |                    |                |        |   |                            |                       | kryterium<br>włączenia | kryterium<br>wyklucze-<br>nia | bd       | bd |
| RAD, N=352                   | 68 (49-84)                      | 337 (96)    | 4 (1)              | 8 (2)          | 3 (1)  | 318 (90)                                    | bd                         |                       |                        |                               | bd       | bd |
| PLA, N=174                   | 69 (44-86)                      | 167 (96)    | 2 (1)              | 4 (2)          | 1 (1)  | 146 (84)                                    | bd                         |                       |                        |                               | bd       | bd |

\* pozostali chorzy mieli 2. stopień sprawności wg ECOG; \*\* (zakres); # do tkanek miękkich; ## subpopulacja chorych leczonych wcześniej DOC.

Tab. 21. Charakterystyka populacji w badaniu TROPIC, cd.

| Badanie           | Stężenie PSA, µg/l,<br>mediana (IQR) | Chorzy<br>odczuwają<br>cy ból, n<br>(%) | Możliwe<br>określenie<br>stopnia<br>zaawansowania<br>choroby, n (%) | W wcześniejsze leczenie, n (%) |                           |          |        |                  |                          |                         |
|-------------------|--------------------------------------|---|---|--------------------------------|---------------------------|----------|--------|------------------|--------------------------|-------------------------|
|                   |                                      |   |   | hormonal<br>ne                 | liczba chemioterapeutyków |          |        | radioterap<br>ia | leczenie<br>chirurgiczne | leczenie<br>biologiczne |
|                   |                                      |   |   |                                | 1                         | 2        | >2     |                  |                          |                         |
| <b>TROPIC</b>     | *                                    |   |   |                                |                           |          |        |                  |                          |                         |
| CAB, N=378        | 143,9 (51,1-416,0),<br>N=371         | 174 (46)                                | 201 (53)  | 375 (99)                       | 260 (69)                  | 94 (25)  | 24 (6) | 232 (61)         | 198 (52)                 | 26 (7)                  |
| MIT, N=377        | 127,5 (44,0-419,0),<br>N=370         | 168 (45)                                | 204 (54)  | 375 (99)                       | 268 (71)                  | 79 (21)  | 30 (8) | 222 (59)         | 205 (54)                 | 36 (10)                 |
| <b>COU-AA-301</b> | **                                   |   |   |                                |                           |          |        |                  |                          |                         |
| ABI, N=797        | 128,8 (0,4-9253,0),<br>N=788         | bd                                      | bd  | 796 (100)                      | 558 (70)                  | 239 (30) | 0 (0)  | 570 (72)         | 429 (54)                 | bd                      |
| PLA, N=398        | 137,7 (0,6-<br>10114,0), N=393       | bd                                      | bd  | 396 (100)                      | 275 (69)                  | 123 (31) | 0 (0)  | 285 (72)         | 193 (49)                 | bd                      |
| <b>AFFIRM</b>     | **                                   | #                                       |   |                                |                           |          |        |                  |                          |                         |
| ENZ, N=800        | 107,7 (0,2-11794,1)                  | 226 (28)                                | bd  | bd                             | 579 (72)                  | 196 (24) | 25 (3) | 571 (71)         | 531 (66)                 | bd                      |
| PLA, N=399        | 128,3 (0,0-19000,0)                  | 115 (29)                                | bd  | bd                             | 296 (74)                  | 95 (24)  | 8 (2)  | 287 (72)         | 243 (61)                 | bd                      |
| <b>ALSYMPCA</b>   | **                                   | ##                                      |   |                                |                           |          |        |                  |                          |                         |
| RAD, N=614        | 146 (3,8-6026)                       | 602 (98)                                | bd  | bd                             | bd                        | bd       | bd     | bd               | bd                       | bd                      |
| PLA, N=307        | 173 (1,5-14500)                      | 305 (99)                                | bd  | bd                             | bd                        | bd       | bd     | bd               | bd                       | bd                      |

| ALSYMPCA po<br>DOC <sup>^</sup> | **            | ^^        |    |  |    |    |    |    |    |    |    |
|---------------------------------|---------------|-----------|----|--|----|----|----|----|----|----|----|
| RAD, N=352                      | 199 (4-6026)  | 352 (100) | bd |  | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| PLA, N=174                      | 244 (4-14500) | 174 (100) | bd |  | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd |

\* stężenie PSA  $\geq 20$   $\mu\text{g/l}$ , n (%): dla CAB 329 (87), dla MIT 325 (86); \*\* mediana (zakres); # ból istotny klinicznie (ocena pyt. 3 wg BPI-SF  $\geq 4$  pkt.); ## włącznie z łagodnym bólem (odpowiednio 165 (27%) i 178 (25%)); <sup>^</sup> subpopulacja chorych leczonych wcześniej DOC; ^^ włącznie z łagodnym bólem (odpowie dno 139 (39%) i 73 (42%)).

Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniu TROPIC, cd.

| Badanie           | Liczba schematów leczenia docetakselem, n (%) |         |       | Całkowita dawka docetakselu, $\text{mg/m}^2$ , mediana (IQR) | Czas od podania ostatniej dawki docetakselu do progresji choroby, miesiące, mediana (IQR) | Progresja choroby w odniesieniu do podania docetakselu, n (%) |                                |                                      |          |  |
|-------------------|---|---------|-------|--|---|---|--------------------------------|--------------------------------------|----------|--|
|                   | 1   | 2       | >2    |  |   | podczas leczenia  | <3 miesiące od ostatniej dawki | $\geq 3$ miesiące od ostatniej dawki | nieznany |  |
| <b>TROPIC</b>     |   |         |       |  |   |   |                                |                                      |          |  |
| CAB, N=378        | 316 (84)                                      | 53 (14) | 9 (2) | 576,6 (408,4-761,2)  | 0,8 (0,0-3,1)   | 115 (30)  | 158 (42)                       | 102 (27)                             | 3 (1)    |  |
| MIT, N=377        | 327 (87)                                      | 43 (11) | 7 (2) | 529,2 (380,9-787,2)  | 0,7 (0,0-2,9)   | 104 (28)  | 181 (48)                       | 90 (24)                              | 2 (1)    |  |
| <b>COU-AA-301</b> |   |         |       |  |   |   |                                |                                      |          |  |
| ABL, N=797        | bd  | bd      | bd    | bd   | bd  | bd  | 227/781 (29)                   | 554/781 (71)                         | bd       |  |
| PLA, N=398        | bd  | bd      | bd    | bd   | bd  | bd  | 112394 (28)                    | 282/394 (72)                         | bd       |  |
| <b>AFFIRM</b>     |   |         |       |  |   |   |                                |                                      |          |  |
| ENZ, N=800        | bd  | bd      | bd    | 600,0 (25,0 - 2520,0)  | bd  | bd  | bd                             | bd                                   | bd       |  |
| PLA, N=399        | bd  | bd      | bd    | 600,0 (75,0 - 2175,0)  | bd  | bd  | bd                             | bd                                   | bd       |  |

brak danych w badaniu ALSYMPCA; \* czas od ostatniej dawki DOC do podania leków w badaniu; \*\* mediana (zakres).

#### 4.2.6 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania

Badanie TROPIC ukończyło jedynie 12,2% chorych randomizowanych do grupy mających przyjmować mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem (z 377 chorych przydzielonych losowo do tej grupy 6 nie otrzymało interwencji i 325 przerwało leczenie) i 27,8% chorych mających przyjmować kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem (z 378 chorych przydzielonych losowo do tej grupy 7 nie otrzymało interwencji i 266 przerwało leczenie). Po 371 chorych w obydwu grupach (ok. 98%) otrzymało leczenie. Przyczyny wykluczenia chorych z badania zebrano w poniższej tabeli. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia CAB lub MIT była progresja choroby (47,6% vs 70,8%). W poniższej tabeli zestawiono liczbę chorych, którzy przerwali leczenie (i powody przerwania leczenia) w klinicznych (TROPIC, COU-AA-301, AFFIRM, ALSYMPCA) włączonych do niniejszego opracowania.<sup>9</sup>

**Tab. 23. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%) – zestawienie wyników.**

| Badanie                  | Grupa | N    | Przerwanie leczenia łącznie | Progresja choroby | ZN      | Utrata z obserwacji | Wycofanie zgody lub nieprzestrzeżenie protokołu | Inne     |
|--------------------------|-------|------|-----------------------------|-------------------|---------|---------------------|---|----------|
| <b>TROPIC (12,8)</b>     | CAB   | 371* | 266 (72)                    | 180 (49)          | 67 (18) | 0 (0)               | 9 (2)   | 10 (3)   |
|                          | MIT   | 371* | 325 (88)                    | 267 (72)          | 32 (9)  | 2 (0,5)             | 17 (5)  | 7 (2)    |
| <b>COU-AA-301 (20,2)</b> | ABI   | 797  | 672 (84)                    | bd                | bd      | bd                  | bd  | bd       |
|                          | PLA   | 398  | 380 (95)                    | bd                | bd      | bd                  | bd  | bd       |
| <b>AFFIRM (14,4)</b>     | ENZ   | 800  | 569 (71)                    | 441 (55)          | 61 (8)  | 0 (0)               | 24 (3)  | 43 (5)** |
|                          | PLA   | 399  | 380 (95)                    | 296 (74)          | 39 (10) | 0 (0)               | 21 (5)  | 34 (9)** |
| <b>ALSYMPCA (bd)</b>     | RAD   | 599# | 225 (37)                    | bd                | bd      | bd                  | bd  | bd       |
|                          | PLA   | 302# | 162 (53)                    | bd                | bd      | bd                  | bd  | bd       |

\* chorzy, którzy otrzymali leczenie: 371 (98) z 378 w grupie CAB i 371 (98) z 377 w grupie MIT; \*\* zgon i inne; # chorzy, którzy otrzymali leczenie: 599 (98) z 614 w grupie RAD i 302 (98) z 307 w grupie PLA; w tabeli podano przerwanie leczenia; badanie w grupie RAD i PLA przerwało odpowiednio 370 i 212 chorych; dostępne są również dane na temat przerwania leczenia w populacji, która zaczęła 3 lata obserwacji, tj. tylko u 405 chorych w grupie RAD i 167 w grupie PLA.

<sup>9</sup> W przypadku ABI, ENZ i RAD w celu uzupełnienia tabeli poza publikacjami z badań korzystano z analiz klinicznych złożonych do AOTMiT.<sup>23,24,25</sup>

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami z progresją podczas terapii docetaksem lub po niej, przeszukiwano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu). Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „cabazitaxel”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych — otrzymano 44 wyniki w bazie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) i 16 wyników w bazie [Clinicaltrialsregister.eu](http://Clinicaltrialsregister.eu) (data odcięcia 26.07.2018 r.). Poniżej przedstawiono listę badań zakończonych dla analizowanego problemu decyzyjnego (tj. spełniających kryteria włączenia i wykluczenia, patrz rozdz. 3.1). Pozostałe, wykluczone badania, dotyczyły innych chorób, niewłaściwych interwencji lub były jednoramiennymi badaniami interwencyjnymi (np. NCT01649635, NCT02441894 odnalezione w bazie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz NCT01254279 odnalezione w obu przeglądanych bazach).

**Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov).**

| Numer badania                 | Tytuł badania   | Informacja o badaniu                           |
|-------------------------------|---|--|
| Badania włączone do przeglądu |   |  |
| NCT00417079                   | A Randomized, Open Label Multi-Center Study of XRP6258 at 25 mg/m <sup>2</sup> in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared to Mitoxantrone in Combination With Prednisone For The Treatment of Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With A Taxotere®-Containing Regimen | Badanie zostało włączone do przeglądu (TROPIC) |

Brak włączonych badań z bazy [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu).

## 5 Ocena skuteczności w badaniu TROPIC

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe oceniane w badaniu TROPIC:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- pozostałe wyniki:
  - progresja nowotworu;
  - progresja PSA;
  - progresja bólu;
  - odpowiedź nowotworu;
  - odpowiedź PSA;
  - odpowiedź w odniesieniu do bólu;
  - stopień sprawności wg ECOG;
  - natężenie bólu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu TROPIC<sup>27</sup> było przeżycie całkowite chorych (OS, ang. *overall survival*). Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku braku potwierdzenia zgonu, obserwację czasu przeżycia kończono w ostatnim momencie obserwacji lub na dacie odcięcia (25.09.2009 r.), w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. W analizie bezpieczeństwa oceniono występowanie zgonów w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w całym okresie trwania badania.

Przeżycie wolne od progresji choroby, będące drugorzędowym punktem oceny skuteczności w badaniu TROPIC, oszacowano od momentu randomizacji chorych do momentu wystąpienia: progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Tabele z zebranymi wynikami skuteczności z dostępnych publikacji z badania TROPIC przedstawiono poniżej (patrz Tab. 25) oraz w rozdz. 7.1, 7.2, 7.3 (patrz Tab. 43, Tab. 44, Tab. 46, Tab. 47). Analizę skuteczności dla najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w kolejnych rozdziałach. Przedstawione wyniki dotyczą mediany obserwacji 12,8 mies. przedstawionej w publikacji głównej z badania. Przedstawiono również zaktualizowane wyniki, jeżeli były dostępne, z publikacji Bahl 2013 (dla mediany obserwacji 25,5 mies.).

**Tab. 25. Wyniki oceny skuteczności w badaniu TROPIC: CAB vs MIT.**

| Badanie       | N   | Odsetek chorych z progresją PSA n (%) | Odpowiedź w odniesieniu do bólu, n (%) | Natężenie bólu - poprawa, n (%) | Natężenie bólu - bez zmian, n (%) | Natężenie bólu - pogorszenie, n (%) | Poprawa sprawności wg ECOG, n (%) | Stopień sprawności wg ECOG bez zmian, n (%) | Pogorszenie sprawności wg ECOG, n (%) |
|---------------|-----|---------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>TROPIC</b> |     |                                       |  |                                 |                                   |                                     |                                   |   |                                       |
| CAB           | 378 | 252 (67)                              | 16 (9), N=174                          | 71 (21), N=333                  | 154 (46), N=333                   | 108 (32), N=333                     | 4 (1), N=357                      | 283 (79), N=357                             | 70 (20), N=357                        |
| MIT           | 277 | 252 (67)                              | 13 (8), N=168                          | 59 (18), N=324                  | 161 (50), N=324                   | 104 (32), N=324                     | 8 (2), N=364                      | 284 (78), N=364                             | 72 (20), N=364                        |



## 5.1 Przeżycie całkowite

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie kabazytakselu niż w grupie mitoksantronu, odpowiadające 30% redukcji ryzyka względnego zgonu (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83],  $p<0,0001$ ).

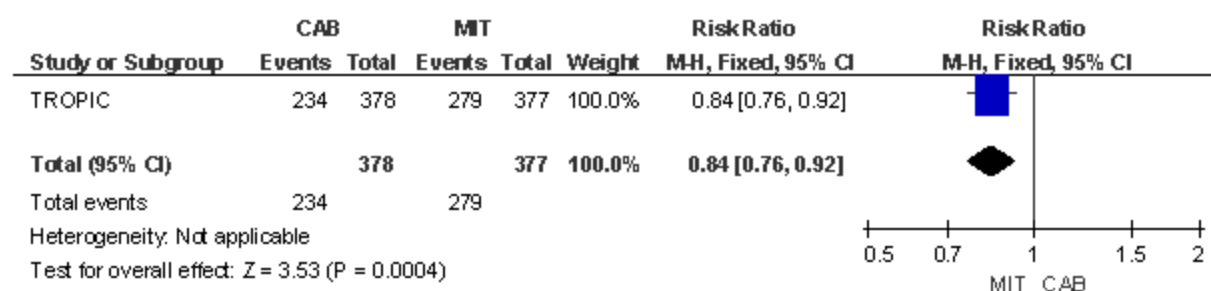
Mediana czasu przeżycia wynosiła 15,1 miesiąca [95%CI: 14,1-16,3] w grupie leczonych CAB i 12,7 miesiąca [95%CI: 11,6-13,7] w grupie leczonych MIT.

Liczba zgonów w momencie zakończenia badania była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych MIT niż w grupie chorych leczonych CAB: RR=0,84 [95%CI: 0,76; 0,92],  $p=0,0004$ ; RD=-0,12 [95%CI: -0,19; -0,05],  $p=0,0003$ , NNT=9 [95%CI: 6; 19].

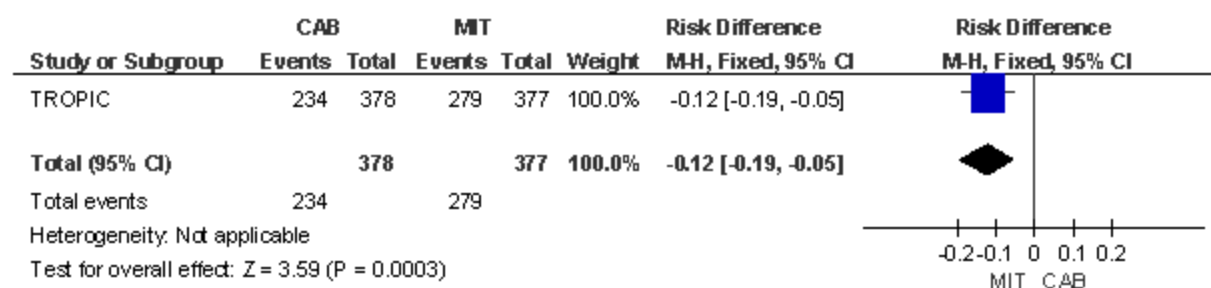
Tab. 26. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Liczba zgonów.

| Badanie | N <sub>y</sub> /N <sub>x</sub> | RR [95%CI]        | P      | RD [95%CI]           | p      | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|--------|----------------------|--------|-------------|
| TROPIC  | 378/377                        | 0,84 [0,76; 0,92] | 0,0004 | -0,12 [-0,19; -0,05] | 0,0003 | 9 [6; 19]   |

Ryc. 4. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony (RR).



Ryc. 5. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony (RD).



### 5.1.1 Wyniki zaktualizowane (mediana obserwacji 25,5 mies.)

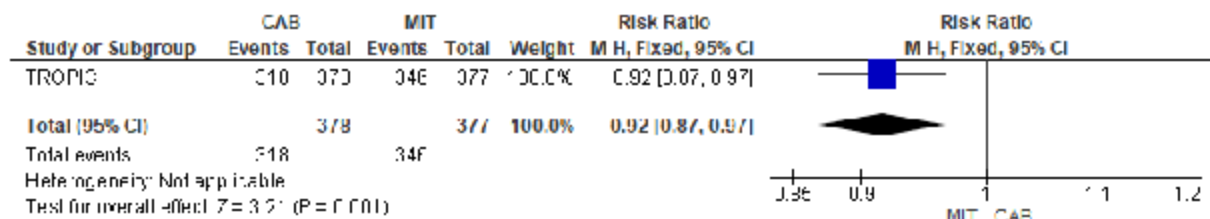
Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie kabazytakselu niż w grupie mitoksantronu, odpowiadające 28% redukcji ryzyka względnego zgonu (HR=0,72 [0,61; 0,84],  $p<0,0001$ ).

Liczba zgonów w przypadku przedłużonej mediany obserwacji (tj. 25,5 mies.) była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych MIT niż w grupie chorych leczonych CAB: RR=0,92 [95%CI: 0,87; 0,97], p=0,001, RD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,03], p=0,001, NNT=14 [95%CI: 9; 33].

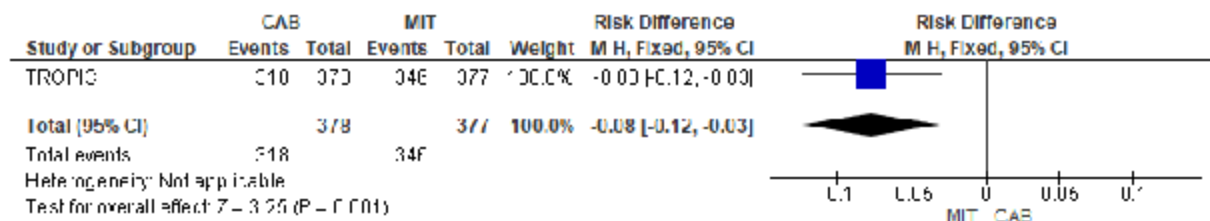
**Tab. 27. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Liczba zgonów – wyniki zaktualizowane.**

| Badanie | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]        | P     | RD [95%CI]           | p     | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|-------|----------------------|-------|-------------|
| TROPIC  | 378/377                        | 0,92 [0,87; 0,97] | 0,001 | -0,08 [-0,12; -0,03] | 0,001 | 14 [9; 33]  |

**Ryc. 6. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony – wyniki zaktualizowane (RR).**



**Ryc. 7. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony – wyniki zaktualizowane (RD).**



## 5.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji choroby w grupie kabazytakselu niż w grupie mitoksantronu, odpowiadające 26% redukcji ryzyka względnego progresji (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001).

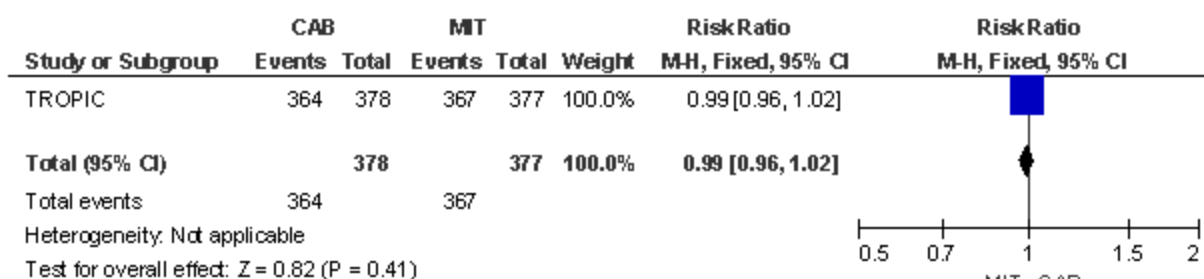
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 2,8 miesiąca w grupie CAB [95%CI: 2,4-3,0] i 1,4 miesiąca [95%CI: 1,4-1,7] w grupie MIT (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001).

Odsetek chorych z progresją choroby w całym okresie obserwacji był większy w grupie leczonych MIT niż w grupie leczonych CAB, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: RR=0,99 [95%CI: 0,96; 1,02], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns, NNT=na.

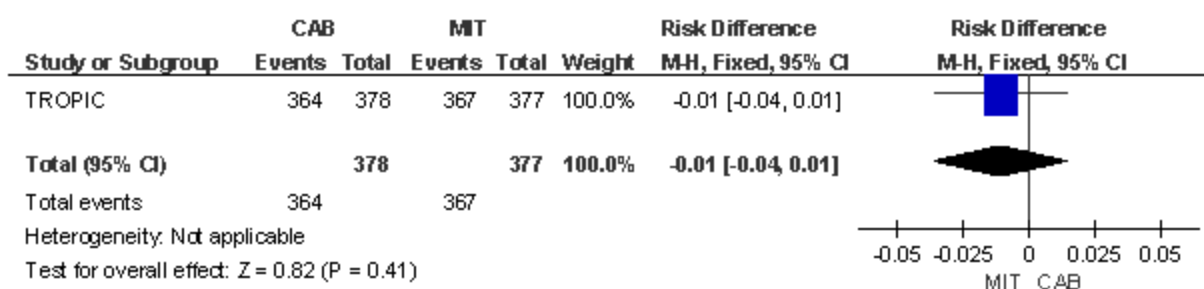
**Tab. 28. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresa choroby.**

| Badanie | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]        | p  | RD [95%CI]          | p  | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|----|---------------------|----|-------------|
| TROPIC  | 378/377                        | 0,99 [0,96; 1,02] | ns | -0,01 [-0,04; 0,01] | ns | na          |

**Ryc. 8. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresa choroby (RR).**



**Ryc. 9. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresa choroby (RD).**



## 5.3 Pozostałe wyniki

### 5.3.1 Progresa nowotworu

Czas do wystąpienia progresji nowotworu definiowano jako liczbę miesięcy, która upłynęła od momentu randomizacji do progresji choroby (wg kryteriów RECIST).

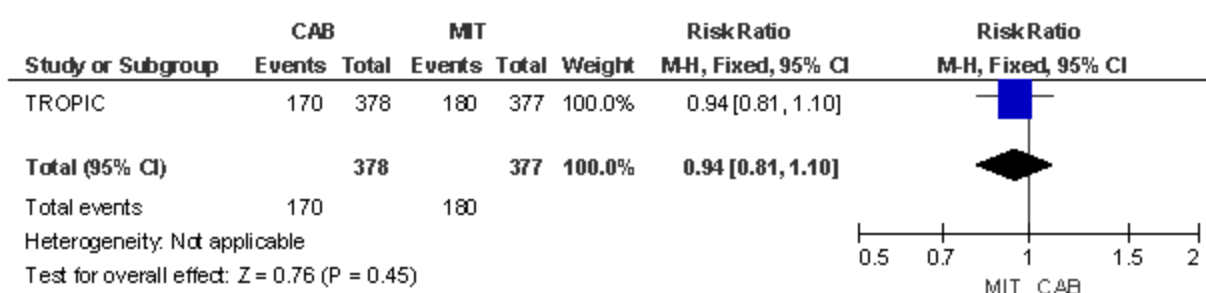
Mediana czasu do progresji nowotworu wynosiła 5,4 miesiąca [95%CI: 4,7; 6,5] (zakres: 2,3-10,0) w grupie leczonych MIT i 8,8 miesiąca [95%CI: 7,4; 9,6] (zakres: 3,9-12,0) w grupie leczonych CAB; HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,76], p<0,0001- wynik na korzyść CAB.

Liczba chorych z progresją nowotworu była porównywalna w grupie chorych leczonych CAB i w grupie chorych leczonych MIT: RR=0,94 [95%CI: 0,81; 1,10], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns, NNT=na.

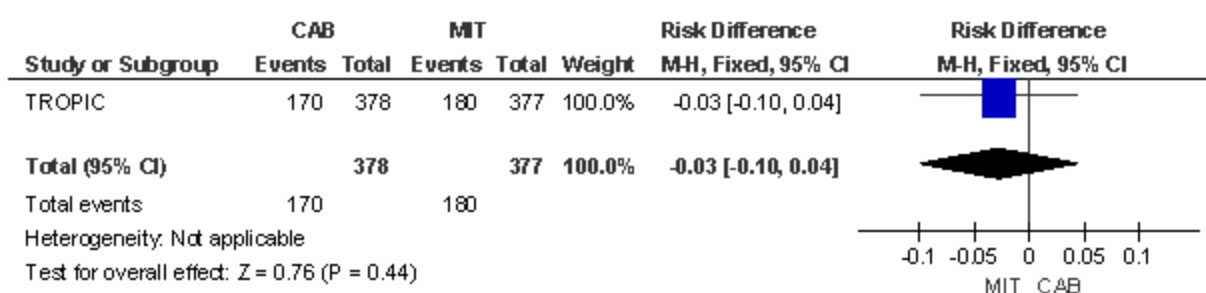
**Tab. 29. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresa nowotworu.**

| Badanie | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]        | p  | RD [95%CI]          | p  | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|----|---------------------|----|-------------|
| TROPIC  | 378/377                        | 0,94 [0,81; 1,10] | ns | -0,03 [-0,10; 0,04] | ns | na          |

**Ryc. 10. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja nowotworu (RR).**



**Ryc. 11. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja nowotworu (RD).**



### 5.3.2 Progresja PSA

Progresję PSA zdefiniowano jako wzrost stężenia PSA  $\geq 25\%$  w stosunku do najniższego stężenia, pod warunkiem, że wzrost absolutnej wartości PSA wynosił  $\geq 5 \mu\text{g/l}$  u chorych bez odpowiedzi PSA lub  $\geq 50\%$  ponad wartość najniższego stężenia (co najmniej o  $5 \mu\text{g/l}$ ) u chorych z odpowiedzią PSA.

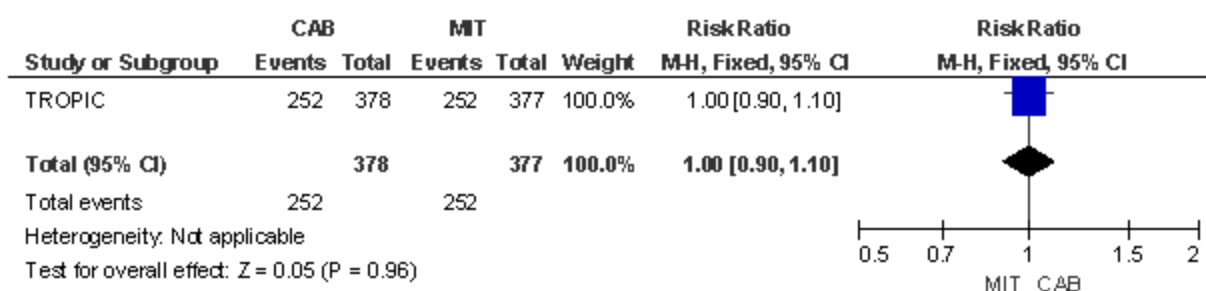
Mediana czasu do progresji PSA wynosiła 3,1 miesiąca [95%CI: 2,2; 4,4] (zakres: 0,9-9,1) w grupie leczonych MIT i 6,4 miesiąca [95%CI: 5,1; 7,3] (zakres: 2,2-10,1) w grupie leczonych CAB; HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90], p=0,001 - wynik na korzyść CAB.

Liczba chorych z progresją PSA była zbliżona w obydwu analizowanych grupach: RR=0,997 [95%CI: 0,90; 1,10], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns, NNT=na.

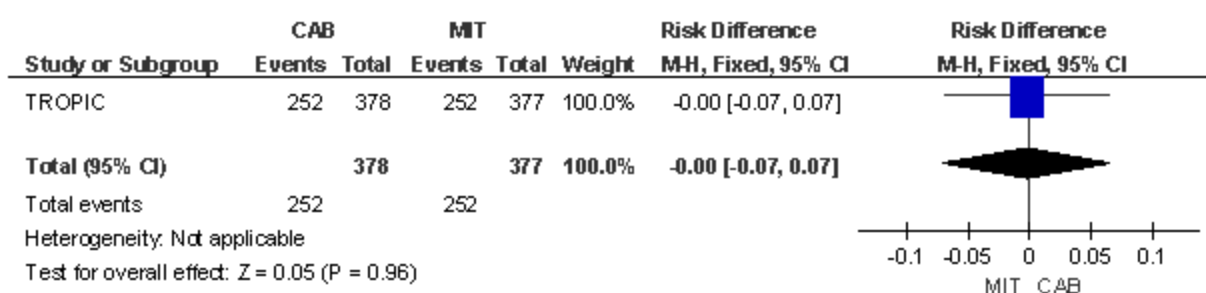
**Tab. 30. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja PSA.**

| Badanie | $N_i/N_k$ | RR [95%CI]         | p  | RD [95%CI]           | p  | NNT [95%CI] |
|---------|-----------|--------------------|----|----------------------|----|-------------|
| TROPIC  | 378/377   | 0,997 [0,90; 1,10] | ns | -0,002 [-0,07; 0,07] | ns | na          |

Ryc. 12. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja PSA (RR).



Ryc. 13. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja PSA (RD).



### 5.3.3 Progresja bólu

Progresja bólu zdefiniowana została jako wzrost mediana punktacji PPI o  $\geq 1$  punkt lub zwiększenie o  $\geq 25\%$  punktacji dla zużycia analgetyków, lub konieczność radioterapii paliatywnej.

Mediana czasu do progresji w odniesieniu do bólu wynosiła 11,1 miesiąca [95%CI: 8,0; nie osiągnięto] (zakres: 2,9 - nie osiągnięto) w grupie leczonych CAB. W grupie leczonych MIT wynik nie został osiągnięty (HR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,19], p=0,52) - wynik na korzyść CAB.<sup>10</sup>

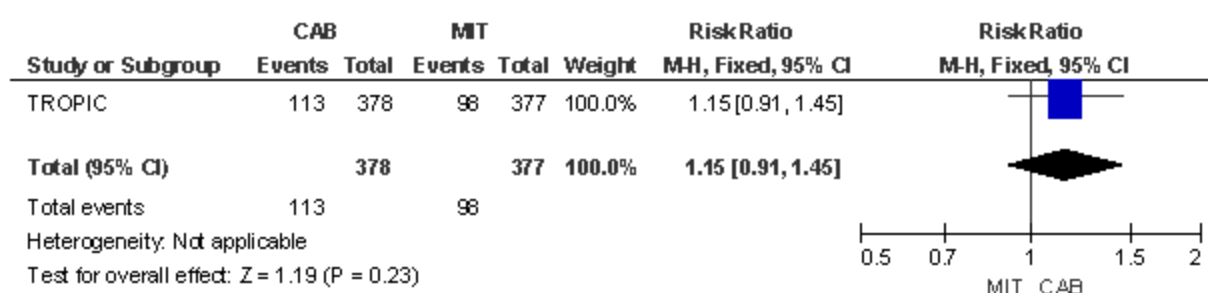
Liczba chorych z progresją bólu była zbliżona w grupie chorych leczonych CAB i MIT: RR=1,15 [95%CI: 0,91; 1,45], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,10], p=ns, NNT=na.

Tab. 31. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja bólu.

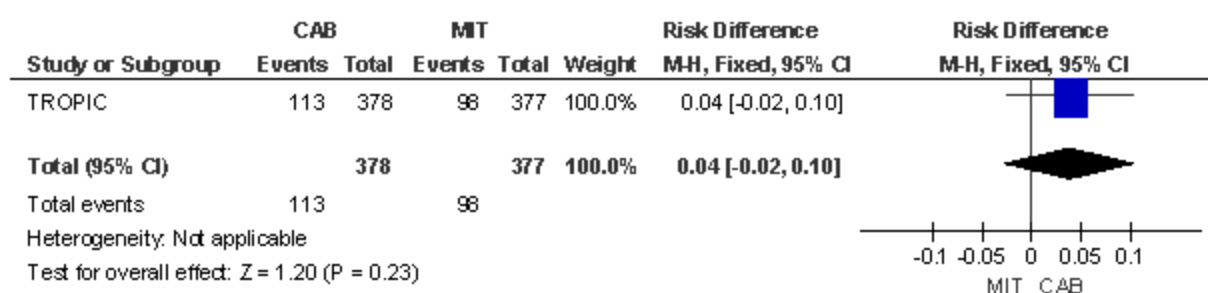
| Badanie | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]        | p  | RD [95%CI]         | p  | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|----|--------------------|----|-------------|
| TROPIC  | 378/377                        | 1,15 [0,91; 1,45] | ns | 0,04 [-0,02; 0,10] | ns | na          |

<sup>10</sup> W publikacji Bahl 2013 podano takie same wartości jak w De Bono 2010, tj. mediana 11,1 mies. w grupie CAB i mediana nie osiągnięta w grupie MIT oraz istotność wyniku porównania między grupami (p=0,5), stąd nie przedstawiono ich dodatkowo w niniejszym raporcie.

**Ryc. 14. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja bólu (RR).**



**Ryc. 15. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja bólu (RD).**



### 5.3.4 Odpowiedź nowotworu

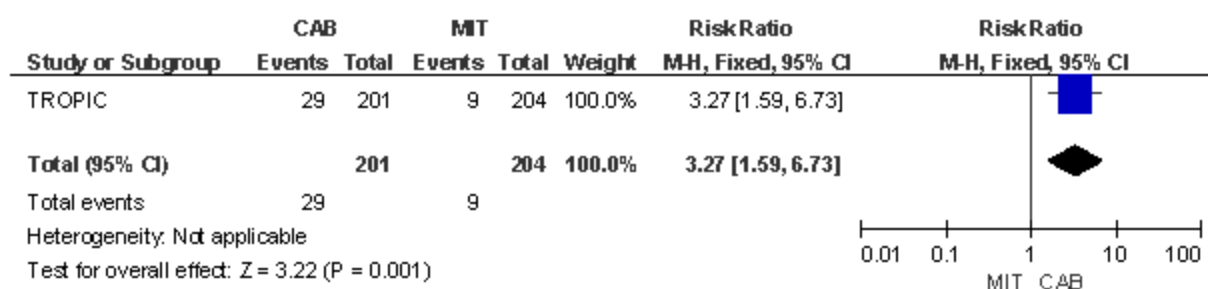
Na obiektywną odpowiedź nowotworu analizowaną w przypadku chorych z chorobą możliwą do zmierzenia składała się odpowiedź całkowita i częściowa wg RECIST, jednakże u żadnego z analizowanych chorych nie obserwowano odpowiedzi całkowitej.

Odpowiedź nowotworu uzyskano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych CAB niż w grupie chorych leczonych MIT: RR=3,27 [95%CI: 1,59; 6,73], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,0005, NNT=10 [95%CI: 7; 23].

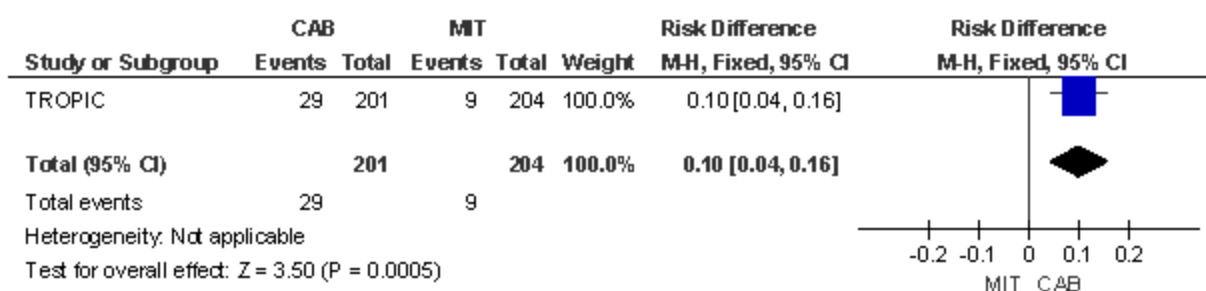
**Tab. 32. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź nowotworu.**

| Badanie | N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub> | RR [95%CI]        | p     | RD [95%CI]        | p      | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|-------|-------------------|--------|-------------|
| TROPIC  | 201/204                        | 3,27 [1,59; 6,73] | 0,001 | 0,10 [0,04; 0,16] | 0,0005 | 10 [7; 23]  |

**Ryc. 16. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź nowotworu (RR).**



Ryc. 17. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź nowotworu (RD).



### 5.3.5 Odpowiedź PSA

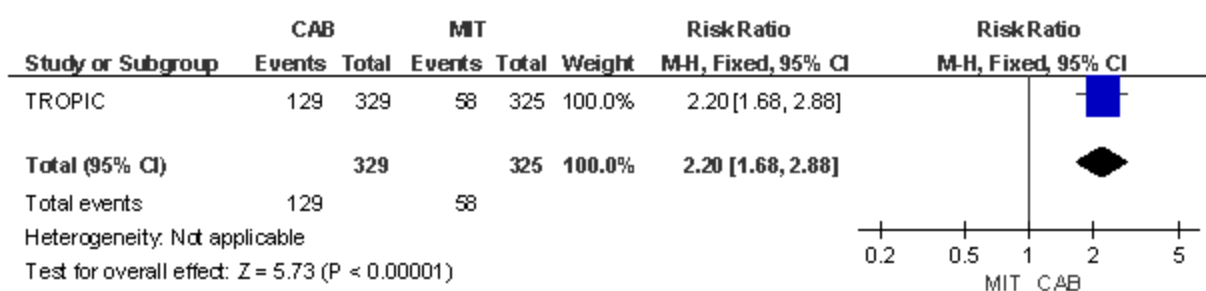
Odpowiedź PSA zdefiniowana została jako redukcja stężenia PSA w surowicy o co najmniej 50% u pacjentów z wartością początkową  $\geq 20$   $\mu\text{g/l}$ . Czas odpowiedzi PSA mierzono od wartości początkowej do ostatniego oszacowania spełniającego powyższe kryteria.

Odpowiedź w odniesieniu do stężenia PSA uzyskano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych CAB niż w grupie chorych leczonych MIT: RR=2,20 [95%CI: 1,68; 2,88],  $p < 0,00001$ ; RD=0,21 [95%CI: 0,15; 0,28],  $p < 0,00001$ , NNT=5 [95%CI: 4; 7].

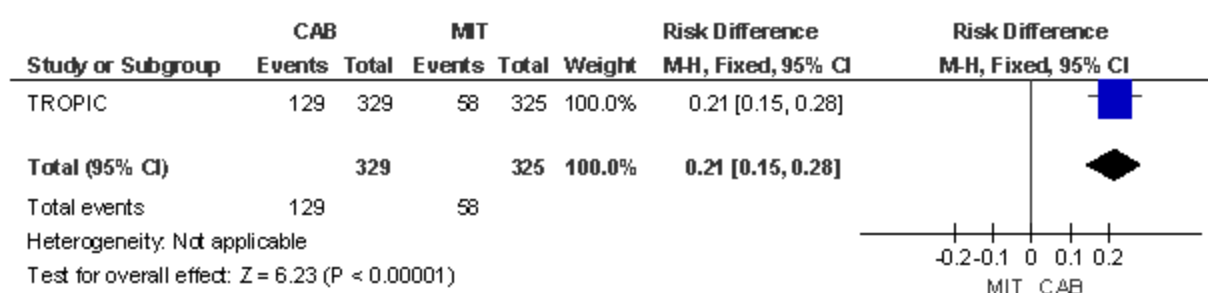
Tab. 33. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź PSA.

| Badanie | $N_1/N_2$ | RR [95%CI]        | p        | RD [95%CI]        | p        | NNT [95%CI] |
|---------|-----------|-------------------|----------|-------------------|----------|-------------|
| TROPIC  | 329/325   | 2,20 [1,68; 2,88] | <0,00001 | 0,21 [0,15; 0,28] | <0,00001 | 5 [4; 7]    |

Ryc. 18. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź PSA (RR).



**Ryc. 19. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź PSA (RD).**



### 5.3.6 Odpowiedź w odniesieniu do bólu

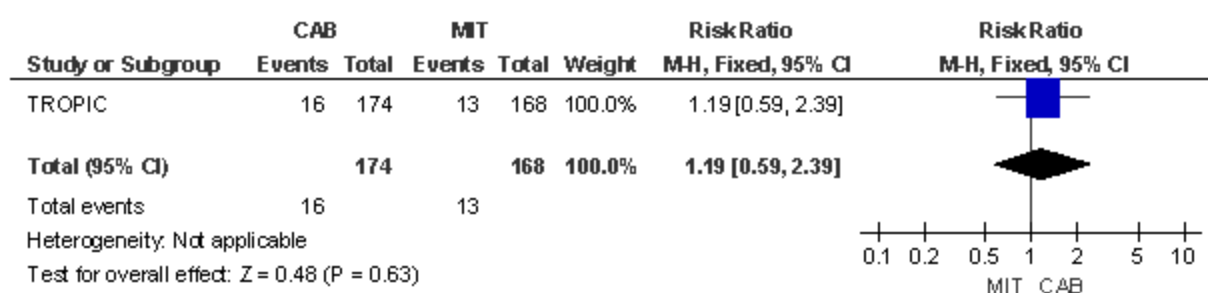
Odpowiedź na ból zdefiniowano jako obniżenie o co najmniej 2 punkty początkowej mediany punktacji PPI bez jednoczesnego zwiększenia punktacji dla zużycia analgetyków lub zmniejszenie o ponad 50% zużycia analgetyków bez jednoczesnego wzrostu bólu, utrzymujące się co najmniej przez 3 tygodnie.

Odpowiedź w odniesieniu do poziomu bólu uzyskano z porównywalną częstością w grupie chorych leczonych CAB do tej w grupie chorych leczonych MIT: RR=1,19 [95%CI: 0,59; 2,39], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns, NNT=na.

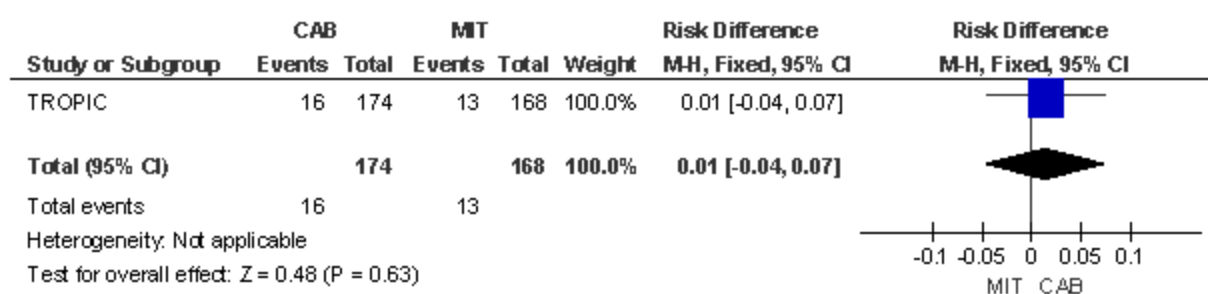
**Tab. 34. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź w odniesieniu do bólu**

| Badanie | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]        | p  | RD [95%CI]         | p  | NNT [95%CI] |
|---------|--------------------------------|-------------------|----|--------------------|----|-------------|
| TROPIC  | 174/168                        | 1,19 [0,59; 2,39] | ns | 0,01 [-0,04; 0,07] | ns | na          |

**Ryc. 20. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź w odniesieniu do bólu (RR).**



**Ryc. 21. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź w odniesieniu do bólu (RD).**





### 5.3.7 Stopień sprawności wg ECOG

W badaniu TROPIC oceniono występowanie poprawy, pogorszenia stopnia sprawności ECOG oraz braku jego zmiany. Poprawa następowała, jeżeli u osób z ECOG=2 w charakterystyce wyjściowej nastąpiła zmiana na stopień 0 lub 1 w trakcie całego okresu leczenia. Stopień sprawności uznawano za stabilny, jeżeli u chorych ze stopniem sprawności wg ECOG odpowiednio 2, 1 lub 0 na początku badania utrzymał się odpowiedni stopień sprawności. Pogorszenie stopnia sprawności wg ECOG mogło nastąpić z 2 na 3 lub większy w jakimkolwiek momencie trwania badania lub z 0 lub 1 na  $\geq 2$  stopień sprawności. Pomimo dłuższego okresu leczenia CAB, nie obserwowano pogorszenia stopnia sprawności.

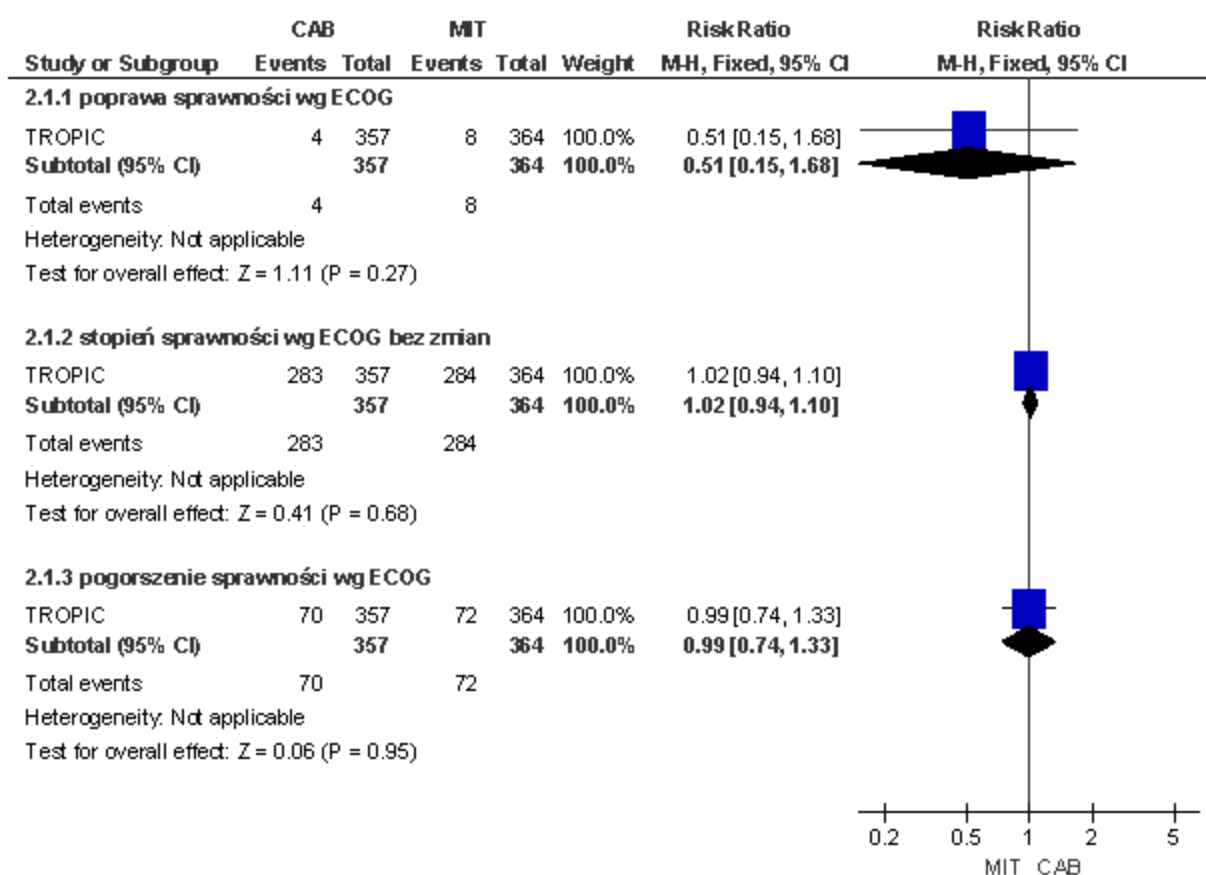
Stopień sprawności wg ECOG uległ poprawie, pozostał bez zmian lub pogorszył się u porównywalnej liczby chorych leczonych CAB i MIT, odpowiednio: RR=0,51 [95%CI: 0,15; 1,68], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns, NNT=na; RR=1,02 [95%CI: 0,94; 1,10], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns, NNT=na oraz RR=0,99 [95%CI: 0,74; 1,33], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,06; 0,06], p=ns, NNT=na.

Zgodnie z wynikami publikacji Bahl 2013 czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG był zbliżony w grupie CAB i MIT, HR=0,776 [0,558; 1,080], p=0,1328.

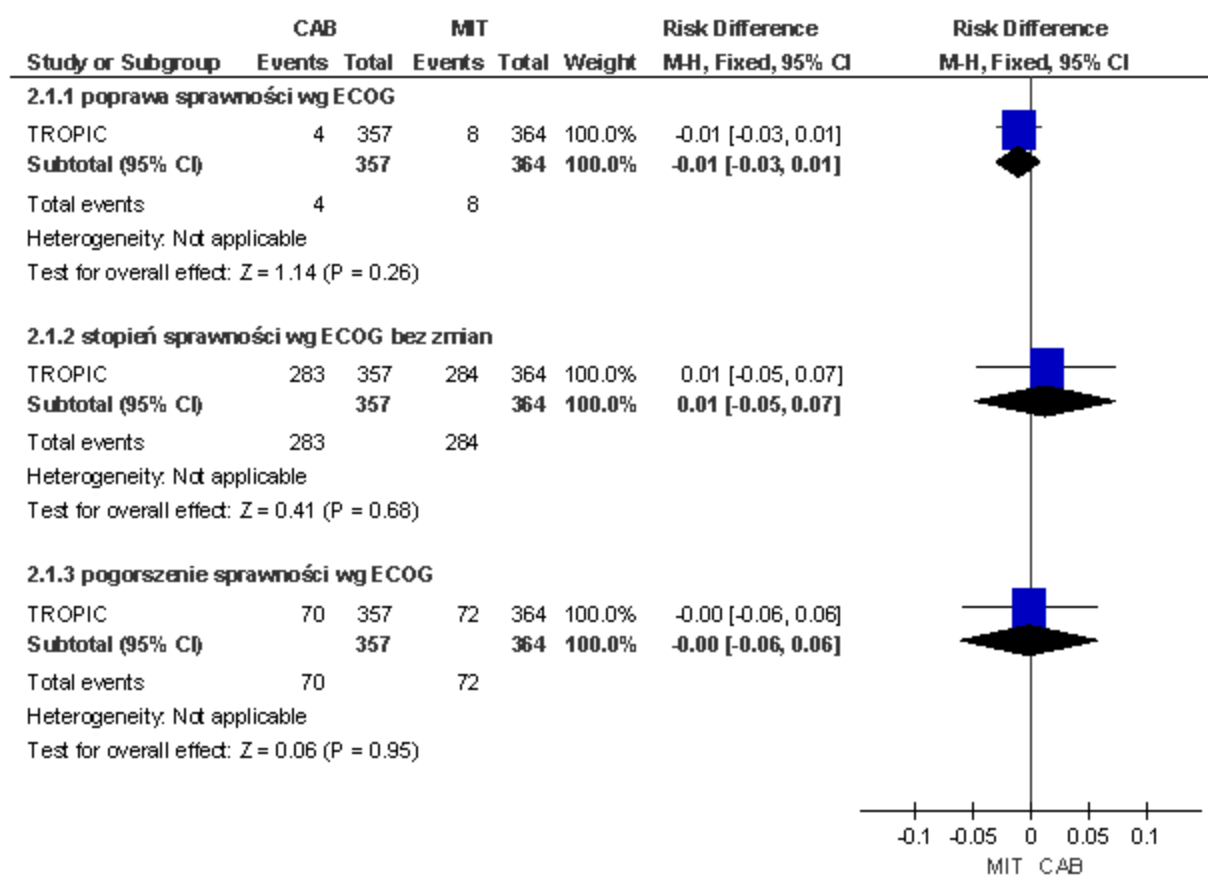
**Tab. 35. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Stopień sprawności w g ECOG.**

| Funkt końcowy                        | N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub> | RR [95%CI]        | p  | RD [95%CI]           | p  | NNT [95%CI] |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------|----|----------------------|----|-------------|
| poprawa sprawności wg ECOG           | 357/364                        | 0,51 [0,15; 1,68] | ns | -0,01 [-0,03; 0,01]  | ns | na          |
| stopień sprawności wg ECOG bez zmian | 357/364                        | 1,02 [0,94; 1,10] | ns | 0,01 [-0,05; 0,07]   | ns | na          |
| pogorszenie sprawności wg ECOG       | 357/364                        | 0,99 [0,74; 1,33] | ns | -0,002 [-0,06; 0,06] | ns | na          |

Ryc. 22. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Stopień sprawności w gECOG (RR).



Ryc. 23. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Stopień sprawności wg ECOG (RD).



### 5.3.8 Natężenie bólu

W badaniu TROPIC oceniono występowanie poprawy lub pogorszenia bólu oraz braku jego zmiany w ramach publikacji Bahl 2013.

Natężenie bólu uległo poprawie, pozostało bez zmian lub pogorszyło się u zbliżonej liczby chorych leczonych CAB i MIT, odpowiednio: RR=1,17 [95%CI: 0,86; 1,60], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns, NNT=na; RR=0,93 [95%CI: 0,79; 1,09], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,04], p=ns, NNT=na oraz RR=1,01 [95%CI: 0,81; 1,26], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns, NNT=na.

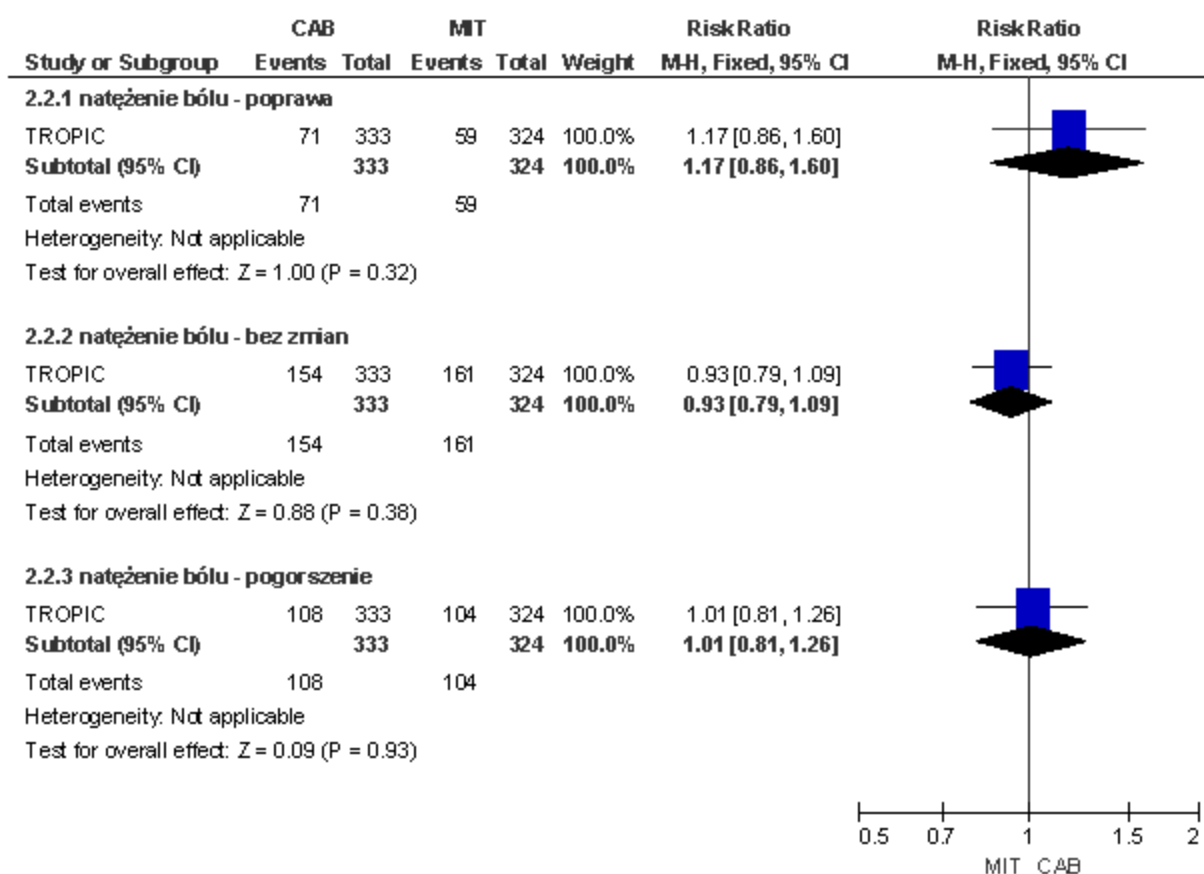
Zgodnie z wynikami publikacji Bahl 2013 średni dzienny wskaźnik oceny bólu (ang. *average daily pain performance index*; wg PPI McGill-Melzack) był niższy dla CAB od MIT, MD=-0,138 [-0,27; -0,01], p=0,035.

Tab. 36. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Natężenie bólu.

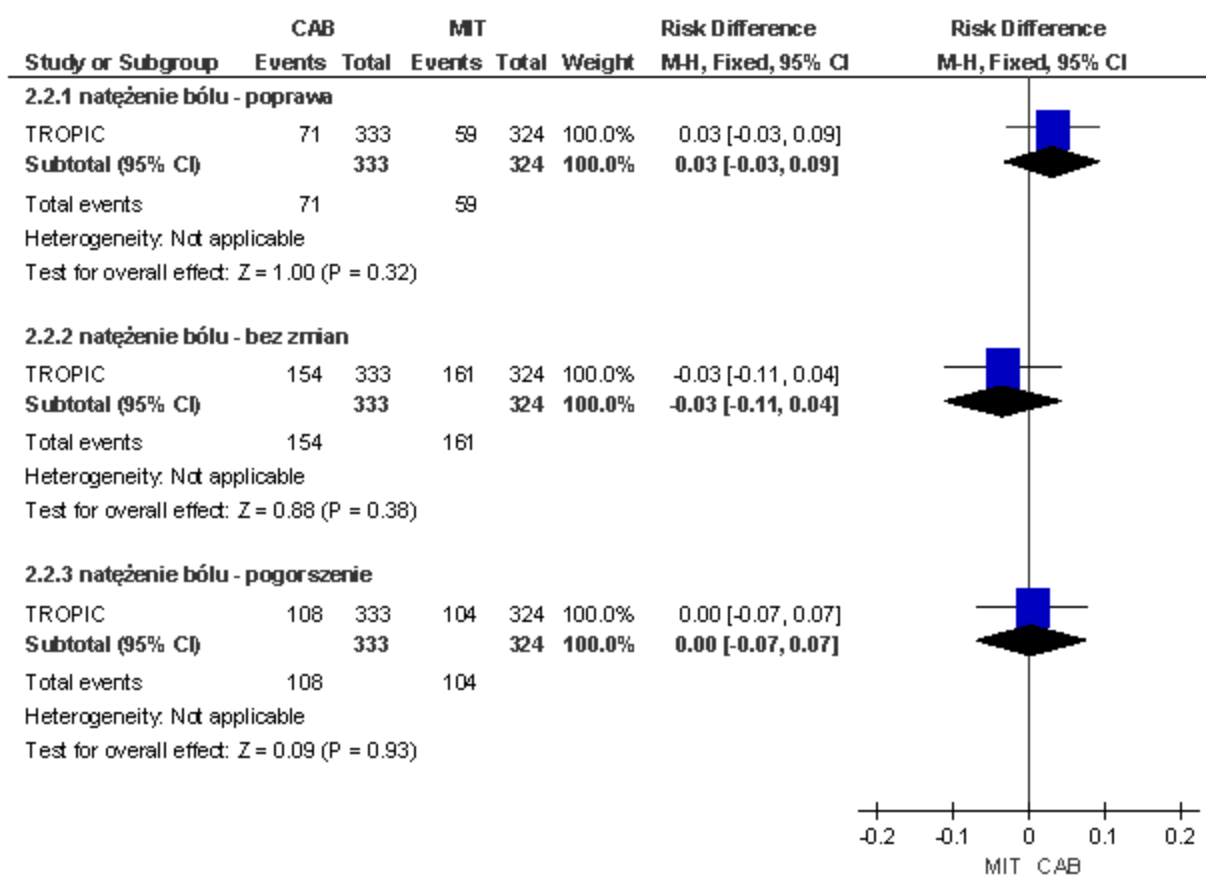
| Punkt końcowy | N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub> | RR [95%CI] | p | RD [95%CI] | p | NNT [95%CI] |
|---------------|--------------------------------|------------|---|------------|---|-------------|
|---------------|--------------------------------|------------|---|------------|---|-------------|

| Punkt końcowy                | N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub> | RR [95%CI]        | p  | RD [95%CI]          | p  | NNT [95%CI] |
|------------------------------|--------------------------------|-------------------|----|---------------------|----|-------------|
| natężenie bólu - poprawa     | 333/324                        | 1,17 [0,86; 1,60] | ns | 0,03 [-0,03; 0,09]  | ns | na          |
| natężenie bólu - bez zmian   | 333/324                        | 0,93 [0,79; 1,09] | ns | -0,03 [-0,11; 0,04] | ns | na          |
| natężenie bólu - pogorszenie | 333/324                        | 1,01 [0,81; 1,26] | ns | 0,003 [-0,07; 0,07] | ns | na          |

Ryc. 24. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Natężenie bólu (RR).



Ryc. 25. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Natężenie bólu (RD).



## 6 Ocena bezpieczeństwa w badaniu TROPIC

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe oceniane w badaniu TROPIC:

- zgony (w tym >30 dni od ostatniej dawki leku);
- zdarzenia niepożądane (ZN) łącznie, ZN  $\geq 3$  stopnia, ciężkie ZN, ZN prowadzące do trwałego przerwania leczenia, ZN prowadzące do zgonu łącznie;
- zaburzenia hematologiczne  $\geq 3$  stopnia ciężkości;
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia ciężkości.

Tabele z zebranymi wynikami bezpieczeństwa z dostępnych publikacji z badania TROPIC przedstawiono poniżej (patrz Tab. 37 i Tab. 38) oraz w rozdz. 7.4 (patrz Tab. 48). Analizę bezpieczeństwa dla najważniejszych punktów końcowych przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

**Tab. 37. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu TROPIC: CAB vs MIT, z zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia.**

|               | N   | Neutropenia | Neutropenia med.* | Gorączka neutropeniczna | Leukopenia | Anemia  | Trombocytopenia |
|---------------|-----|-------------|-------------------|-------------------------|------------|---------|-----------------|
| <b>TROPIC</b> |     |             |                   |                         |            |         |                 |
| CAB           | 371 | 303 (82)    | 79 (21)           | 28 (8)                  | 253 (68)   | 39 (11) | 15 (4)          |
| MIT           | 371 | 215 (58)    | 26 (7)            | 5 (1)                   | 157 (42)   | 18 (5)  | 6 (2)           |

\* neutropenia wymagająca interwencji medycznej.

**Tab. 38. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu TROPIC: CAB vs MIT, z zaburzenia niehematologiczne 3. lub 4. stopnia.**

|               | N   | Biegunka | Nudności | Wymioty | Ból brzucha |
|---------------|-----|----------|----------|---------|-------------|
| <b>TROPIC</b> |     |          |          |         |             |
| CAB           | 371 | 23 (6)   | 7 (2)    | 7 (2)   | 7 (2)       |
| MIT           | 371 | 1 (0,3)  | 1 (0,3)  | 0 (0)   | 0 (0)       |

### 6.1 Zgony

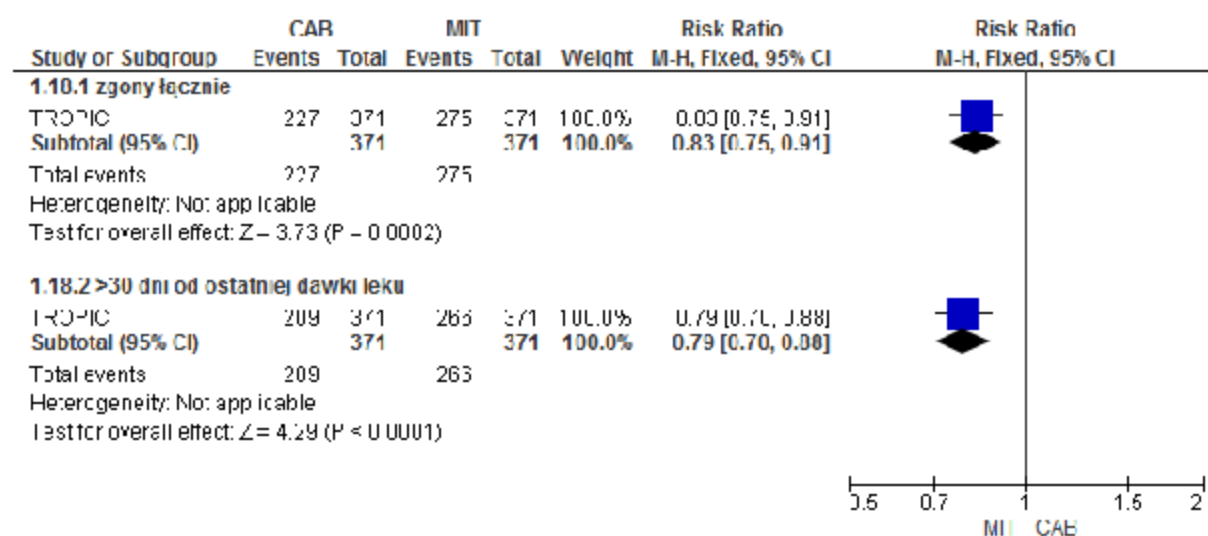
W ocenie bezpieczeństwa występowanie zgonów raportowano w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W grupie chorych leczonych CAB istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonych MIT raportowano występowanie zgonów (RR=0,83 [95%CI: 0,75; 0,91], p=0,0002; RD=-0,13 [95%CI: -0,20; -0,06], p=0,0001, NNH=na), w tym zgonów w ciągu >30 dni od podania ostatniej dawki leku (RR=0,79 [95%CI: 0,70; 0,88], p<0,0001; RD=-0,15 [95%CI: -0,22; -0,09], p<0,0001, NNH=na).

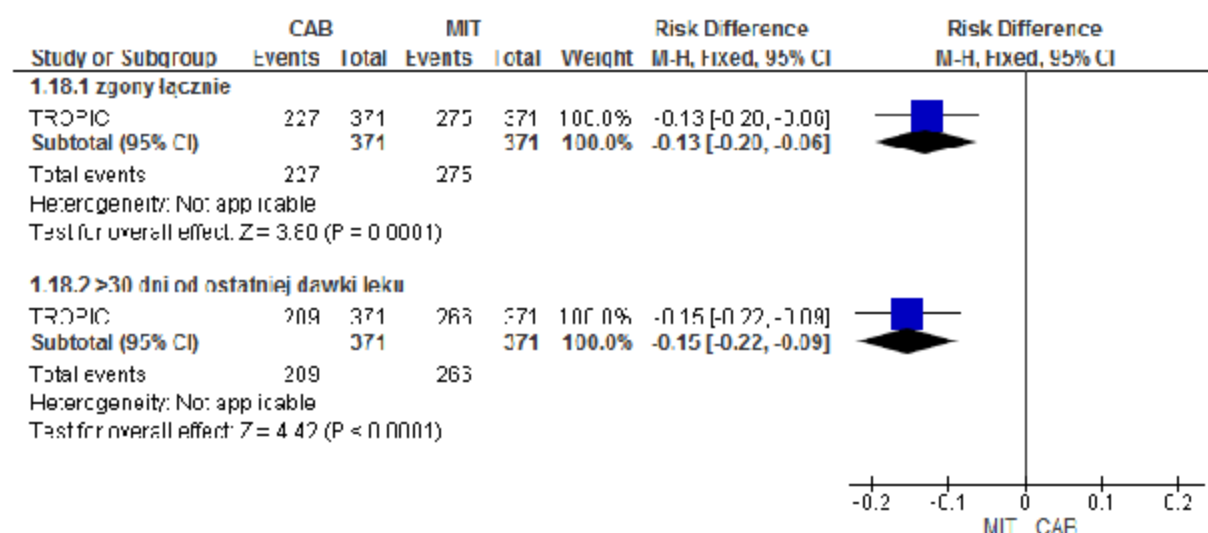
**Tab. 39. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Zgony. Badanie TROPIC**

| Punkt końcowy                   | N <sub>1</sub> /N <sub>2</sub> | RR [95%CI]         | p       | RD [95%CI]            | p      | NNH [95%CI] |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------|-----------------------|--------|-------------|
| zgony łącznie                   | 371/371                        | 0,83 [0,75; 0,91]* | 0,0002  | -0,13 [-0,20; -0,06]* | 0,0001 | na          |
| >30 dni od ostatniej dawki leku | 371/371                        | 0,79 [0,70; 0,88]* | <0,0001 | -0,15 [-0,22; -0,09]* | <0,001 | na          |

**Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Zgony (RR).**



**Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Zgony (RD).**



## 6.2 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia

(zgodnie z publikacją De Bono 2010 i raportem EMA) raportowano z większą częstością w grupie chorych leczonych CAB niż w grupie leczonych MIT, odpowiednio: RR=1,08 [95%CI: 1,04; 1,13], p=0,0003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,0002, NNH=14 [95%CI: 9; 30]; RR=1,46 [95%CI: 1,25; 1,70], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,25], p<0,00001, NNH=6 [95%CI: 4; 10]; RR=1,88 [95%CI: 1,49; 2,38], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,12; 0,25], p<0,00001, NNH=6 [95%CI: 5; 9] oraz RR=2,09 [95%CI: 1,41; 3,11], p=0,0003; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14], p=0,0001, NNH=10 [95%CI: 7; 21].

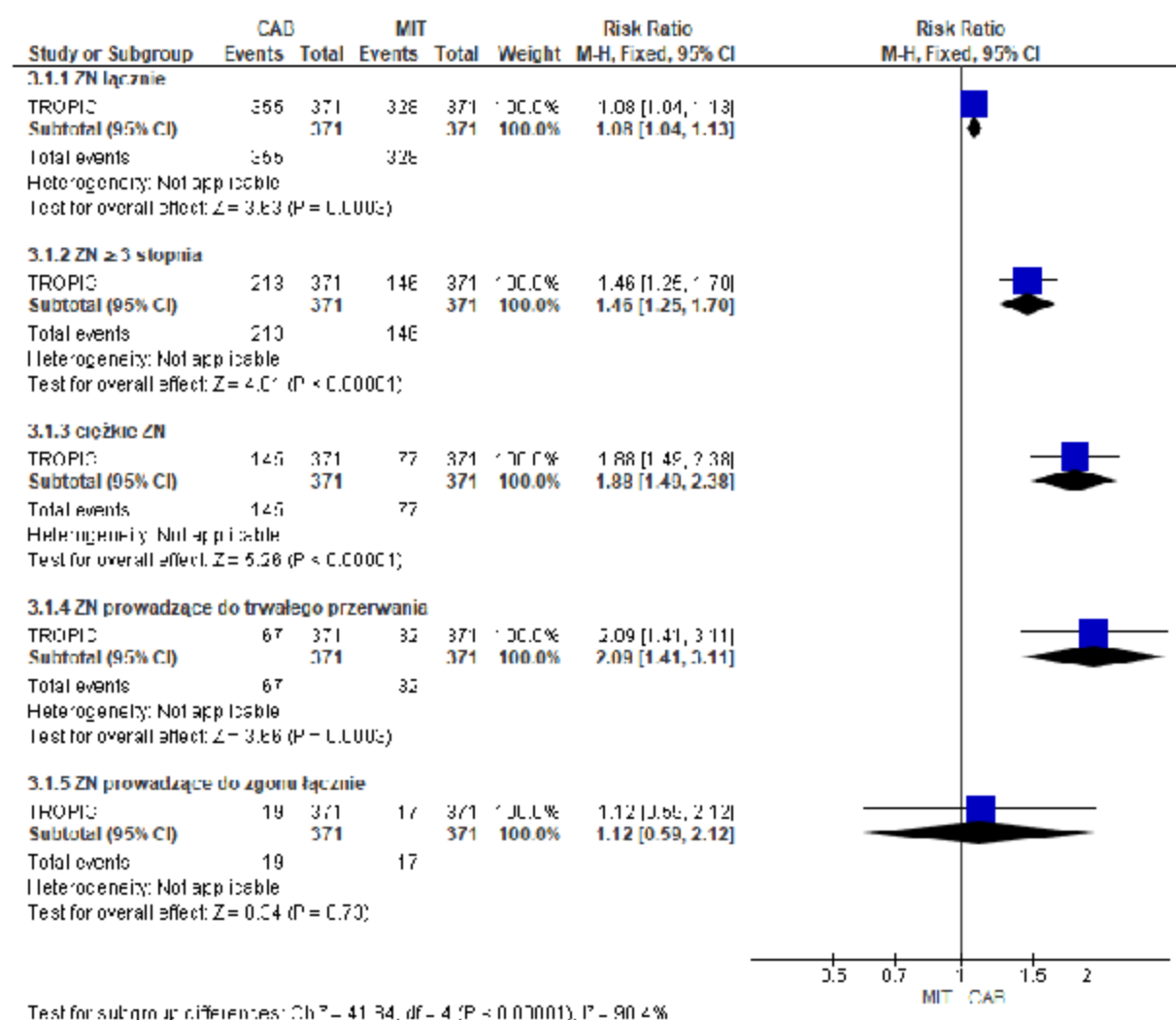
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu raportowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach: RR=1,12 [95%CI: 0,59; 2,12], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns, NNH=na.

**Tab. 40. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Zdarzenia niepożądane. Badanie TROPIC.**

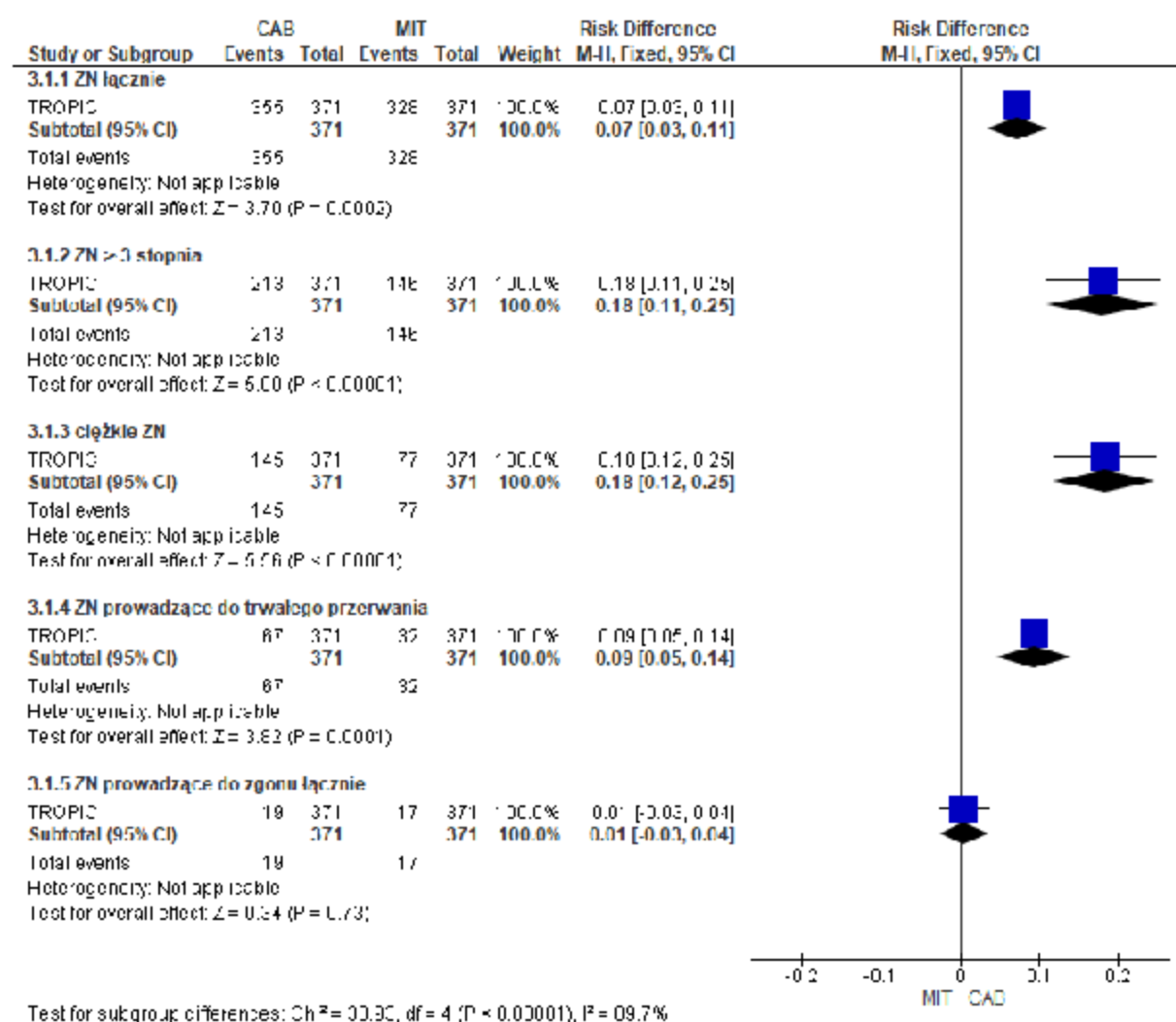
| Punkt końcowy                                 | N <sub>i</sub> /N <sub>x</sub> | RR [95%CI]        | p        | RD [95%CI]         | p        | NNH [95%CI] |
|---|--------------------------------|-------------------|----------|--------------------|----------|-------------|
| ZN łącznie                                    | 371/<br>371                    | 1,08 [1,04; 1,13] | 0,0003   | 0,07 [0,03; 0,11]  | 0,0002   | 14 [9; 30]  |
| ZN ≥3 stopnia                                 | 371/<br>371                    | 1,46 [1,25; 1,70] | <0,00001 | 0,18 [0,11; 0,25]  | <0,00001 | 6 [4; 10]   |
| ciężkie ZN                                    | 371/<br>371                    | 1,88 [1,49; 2,38] | <0,00001 | 0,18 [0,12; 0,25]  | <0,00001 | 6 [5; 9]    |
| ZN prowadzące do trwałego przerwania leczenia | 371/<br>371                    | 2,09 [1,41; 3,11] | 0,0003   | 0,09 [0,05; 0,14]  | 0,0001   | 10 [7; 21]  |
| ZN prowadzące do zgonu łącznie                | 371/<br>371                    | 1,12 [0,59; 2,12] | ns       | 0,01 [-0,03; 0,04] | ns       | na          |



Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Zdarzenia niepożądane (RR).



Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zdarzenia niepożądane (RD).



### 6.3 Zaburzenia hematologiczne stopnia $\geq 3$ .

Neutropenię, neutropenię wymagającą interwencji medycznej, gorączkę neutropeniczną, leukopenię i anemię 3. lub 4. stopnia obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych CAB niż MIT, odpowiednio: RR=1,41 [95%CI: 1,28; 1,56],  $p < 0,00001$ ; RD=0,24 [95%CI: 0,17; 0,30],  $p < 0,00001$ , NNH=5 [95%CI: 4; 6]; RR=3,04 [95%CI: 2,00; 4,62],  $p < 0,00001$ ; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,19],  $p < 0,00001$ , NNH=7 [95%CI: 6; 11]; RR=5,60 [95%CI: 2,19; 14,34],  $p = 0,0003$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09],  $p < 0,0001$ , NNH=17 [95%CI: 11; 31]; RR=1,61 [95%CI: 1,40; 1,85],  $p < 0,00001$ ; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33],  $p < 0,00001$ , NNH=4 [95%CI: 4; 6] oraz RR=2,17 [95%CI: 1,26; 3,72],  $p = 0,005$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09],  $p = 0,004$ , NNH=18 [95%CI: 11; 55].

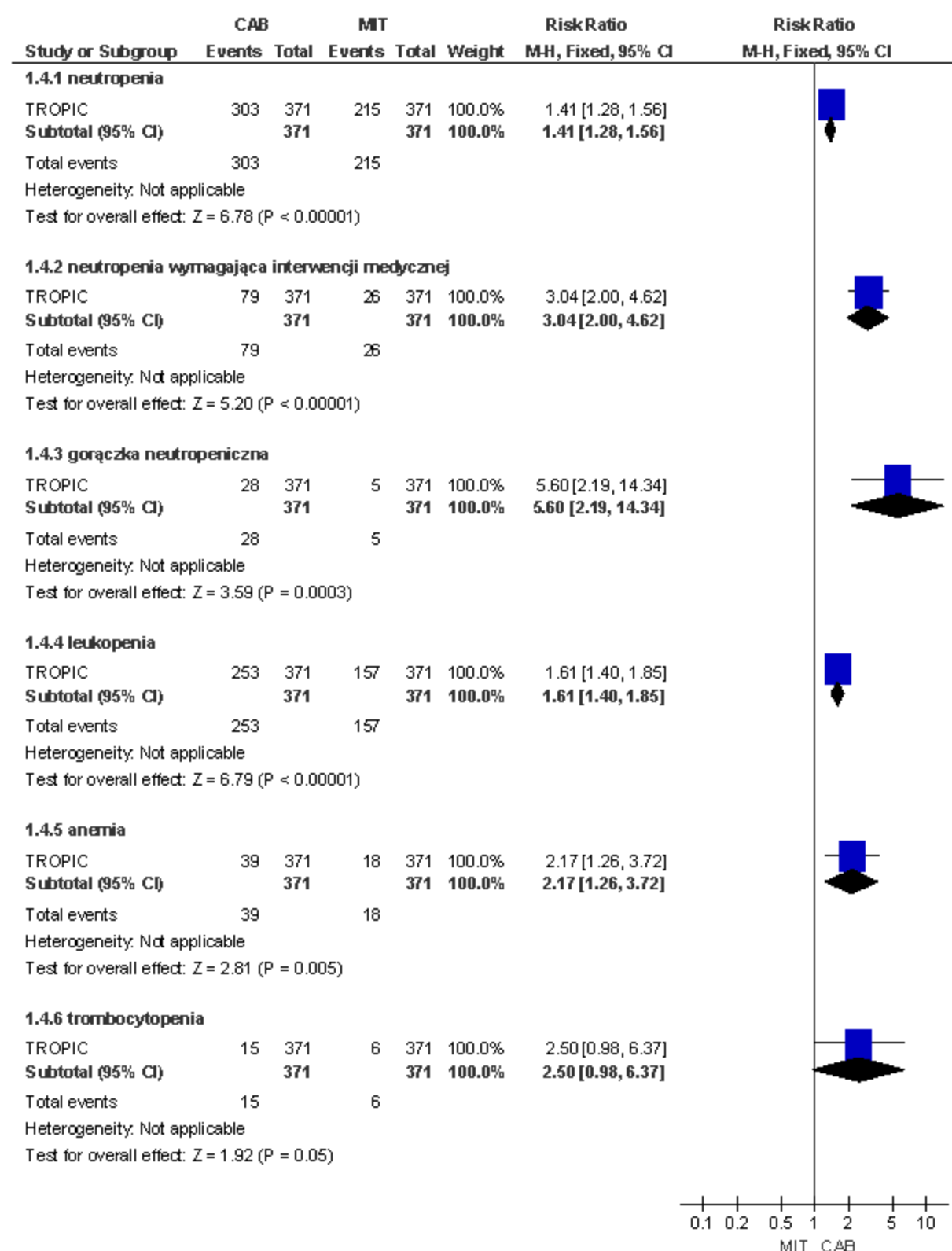
Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia raportowano z mniejszą częstością w grupie leczonych MIT niż CAB - wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w odniesieniu do

parametru RD: RR=2,50 [95%CI: 0,98; 6,37], p=0,055; RD=0,02 [95%CI: 0,0005; 0,05], p=0,046, NNH=42 [95%CI: 21; 2 184].

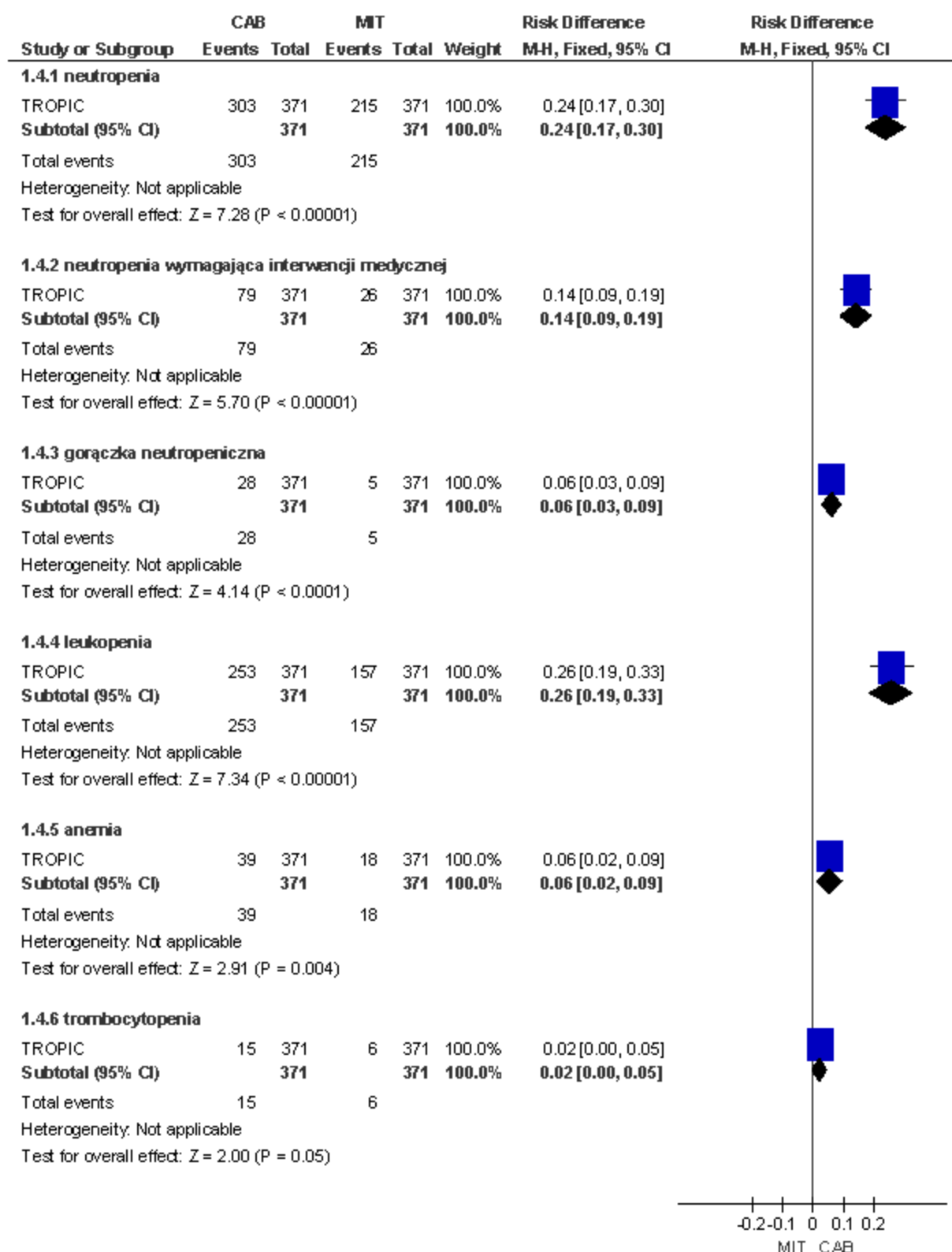
**Tab. 41. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia. Badanie TROPIC.**

| Punkt końcowy                                | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]         | p       | RD [95%CI]          | p       | NNH [95%CI]    |
|--|--------------------------------|--------------------|---------|---------------------|---------|----------------|
| neutropenia                                  | 371/371                        | 1,41 [1,28; 1,56]  | <0,0001 | 0,24 [0,17; 0,30]   | <0,001  | 5 [4; 6]       |
| neutropenia wymagająca interwencji medycznej | 371/371                        | 3,04 [2,00; 4,62]  | <0,0001 | 0,14 [0,09; 0,19]   | <0,001  | 7 [6; 11]      |
| gorączka neutropeniczna                      | 371/371                        | 5,60 [2,19; 14,34] | 0,0003  | 0,06 [0,03; 0,09]   | <0,0001 | 17 [11; 31]    |
| leukopenia                                   | 371/371                        | 1,61 [1,40; 1,85]  | <0,0001 | 0,26 [0,19; 0,33]   | <0,0001 | 4 [4; 6]       |
| anemia                                       | 371/371                        | 2,17 [1,26; 3,72]  | 0,005   | 0,06 [0,02; 0,09]   | 0,004   | 18 [11; 55]    |
| trombocytopenia                              | 371/371                        | 2,50 [0,98; 6,37]  | 0,05    | 0,02 [0,0005; 0,05] | 0,05    | 42 [21; 2 184] |

Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RR).



Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RD).



## 6.4 Niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ .

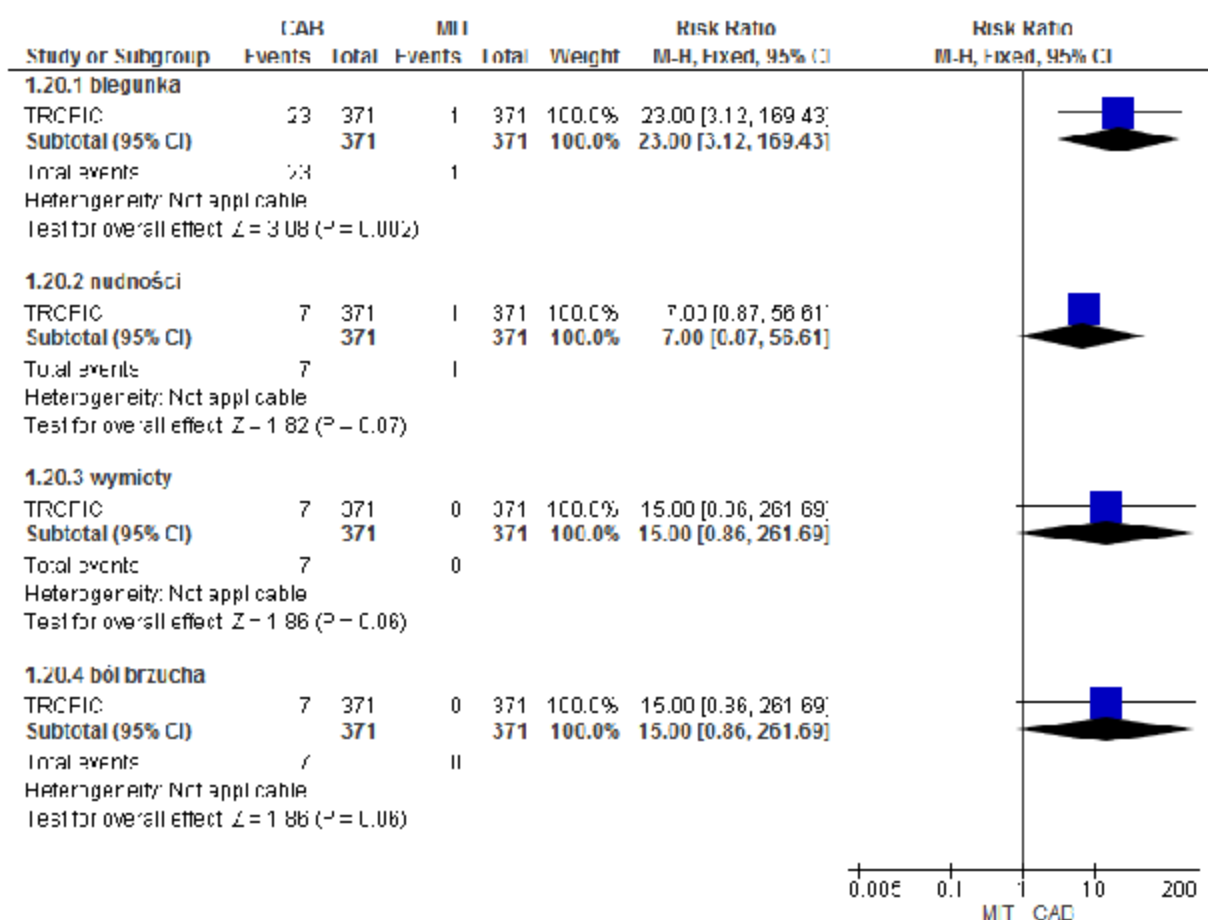
Biegunka stopnia 3. lub 4. występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych CAB niż MIT: RR=23,00 [95%CI: 3,12; 169,43], p=0,002; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,08], p<0,00001, NNH=17 [95%CI: 12; 30].

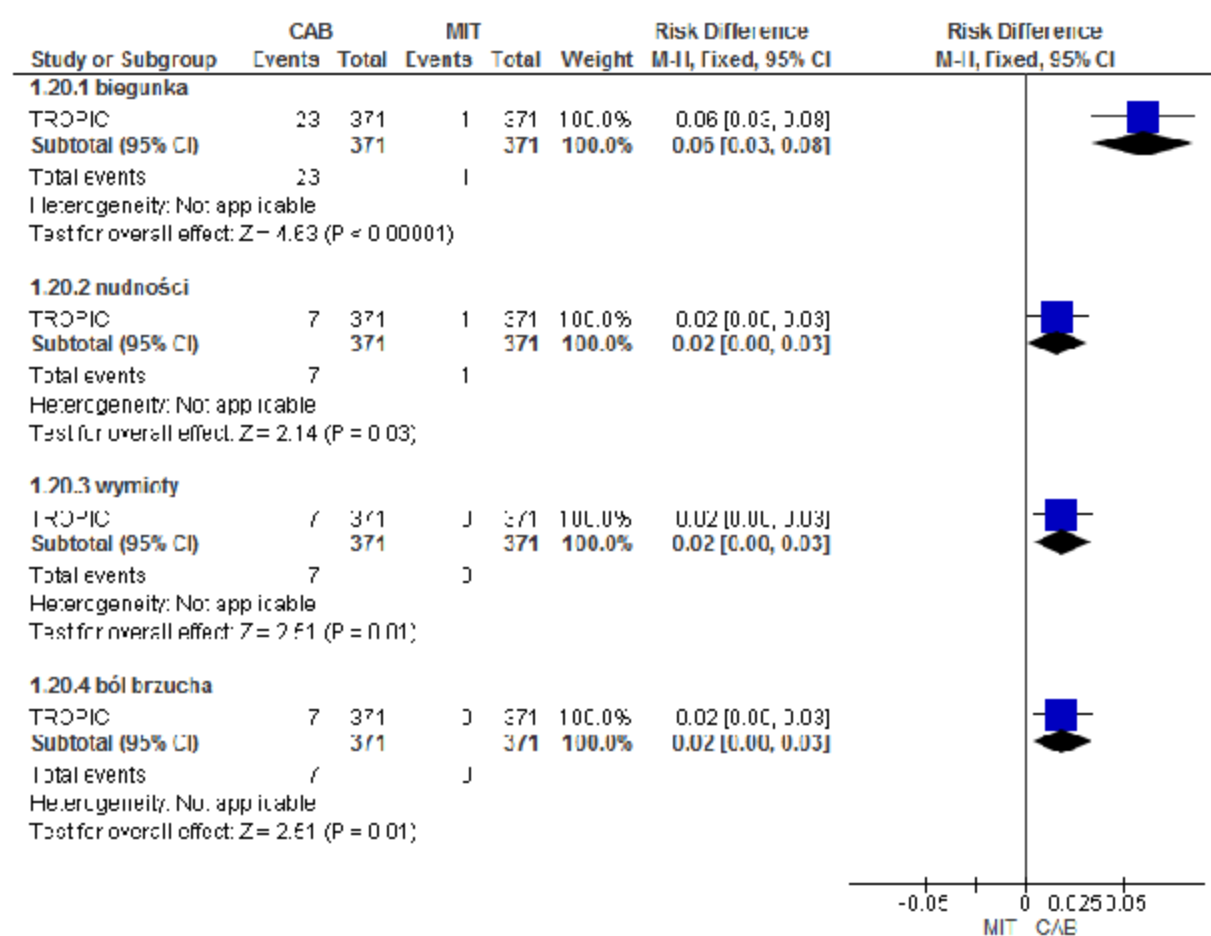
Nudności, wymioty i ból brzucha stopnia 3. lub 4. raportowano rzadziej w grupie chorych leczonych MIT niż CAB, jednakże jedynie dla parametru RD wykazano istotność statystyczną wyników, odpowiednio: RR=7,00 [95%CI: 0,87; 56,61], p=0,07; RD=0,02 [95%CI: 0,001; 0,03], p=0,03, NNH=62 [95%CI: 33; 738]; RR=15,00 [95%CI: 0,86; 261,69], p=0,06; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01, NNH=53 [95%CI: 30; 244] oraz RR=15,00 [95%CI: 0,86; 261,69], p=0,06; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01, NNH=53 [95%CI: 30; 244].

**Tab. 42. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Niehematologiczne ZN 3. lub 4. stopnia. Badanie TROPIC.**

| Punkt końcowy | N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub> | RR [95%CI]              | p     | RD [95%CI]         | p       | NNH [95%CI]  |
|---------------|--------------------------------|-------------------------|-------|--------------------|---------|--------------|
| biegunka      | 371/371                        | 23,00<br>[3,12; 169,43] | 0,002 | 0,06 [0,03; 0,08]  | <0,0001 | 17 [12; 30]  |
| nudności      | 371/371                        | 7,00 [0,87; 56,61]      | 0,07  | 0,02 [0,001; 0,03] | 0,03    | 62 [33; 738] |
| wymioty       | 371/371                        | 15,00 [0,86; 261,69]    | 0,06  | 0,02 [0,004; 0,03] | 0,01    | 53 [30; 244] |
| ból brzucha   | 371/371                        | 15,00 [0,86; 261,69]    | 0,06  | 0,02 [0,004; 0,03] | 0,01    | 53 [30; 244] |

Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa a: CAB vs MIT. Niehematologiczne ZN 3. lub 4. stopnia (RR).



**Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Niehematologiczne ZN 3. lub 4. stopnia (RD).**




## 7 Zestawienie wyników badań RCT dla CAB, ABI, ENZ, RAD

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223 w docelowej populacji chorych.

**Ilościowe porównanie z abirateronem i enzalutamidem we wnioskowanej populacji nie jest możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach dla tych komparatorów.**

Porównanie pośrednie kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 jest utrudnione przez różnice w projektach odnalezionych rejestracyjnych badań klinicznych u chorych z mCRPC po nieskuteczności docetakselu oraz populacjach włączonych do badań:

- badanie TROPIC (kabazytaksel vs mitoksantron);
- badanie COU-AA-301 (abirateron vs placebo);
- badanie AFFIRM (enzalutamid vs placebo);
- badanie ALSYMPCA (dichlorek radu Ra-223 vs placebo).

Do podstawowych różnic cechujących powyższe badania, nie pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223, należą:

- **komparator** (mitoksantron dla CAB, placebo dla ABI/ENZ/RAD);
- ograniczenie długości podawania -CAB do 10 cykli, RAD do 6 cykli (w przypadku ABI i ENZ nie podano konkretnej maksymalnej długości leczenia - leczenie ABI w badaniu miało być kontynuowane aż do progresji choroby [udokumentowanej w oparciu o stężenie PSA, obrazowanie radiograficzne i wyniki kliniczne], a leczenie ENZ do potwierdzenia progresji radiograficznej wymagającej rozpoczęcia kolejnego leczenia systemowego);
- różnice w stopniu oporności na wcześniejsze leczenie docetakselem (odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie docetakselem z powodu progresji w grupie interwencji, w badaniu TROPIC wyniósł 63%, a w badaniu COU-AA-301 45%);
- różnice w zakresie intensywności wcześniejszego leczenia (w badaniach TROPIC i AFFIRM część pacjentów [odpowiednio 6,0% i 3,1%] przyjmowała przed włączeniem do badania >2 linie chemioterapii, natomiast w badaniu COU-AA-301 uczestniczyli jedynie pacjenci, którzy otrzymywali 1 lub 2 linie wcześniejszej chemioterapii);<sup>2B</sup> co więcej, badanie ALSYMPCA dość istotnie różniło się od pozostałych pod względem kryteriów włączenia - włączono do niego chorych leczonych docetakselem (57%) i nieleczonych wcześniej DOC (43%, chorzy w stanie zdrowia niepozwalającym na leczenie DOC lub w przypadku braku dostępności DOC);

- przyjmowanie dodatkowo różnych leków (w badaniach TROPIC i COU-AA-301 wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali leczenie prednizonem, a w badaniu AFFIRM dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów; w badaniu ALSYMPCA w obu ramionach przyjmowano najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowane jako opieka rutynowa w każdym z ośrodków [np. napromienianie miejscowe wiązką zewnętrzną, glikosteroidy, antyandrogeny, ketokonazol lub estrogeny]);
- różne mediany czasu obserwacji w badaniach (TROPIC: 12,8 i 25,5 mies., COU-AA-301: 14,4 mies., AFFIRM: 12,8 i 20,2 mies., ALSYMPCA nie podano);
- różne mediany czasu leczenia w grupie interwencji (TROPIC: 18 tyg., COU-AA-301: 33 tyg., AFFIRM: 32 tyg., ALSYMPCA 24 tyg.);
- **różne definicje PFS:**
  - W przypadku abirateronu, progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym  $\geq 2$  nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu tuż po rozpoczęciu terapii (z ang. *tumor flare*).
  - W przypadku oceny PFS dla enzalutamidu progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym  $\geq 2$  nowe zmiany i zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
  - W badaniu ALSYMPCA nie analizowano PFS.
  - W przypadku kabazytakselu, **w badaniu TROPIC przeżycie wolne od progresji było złożonym punktem końcowym**, obejmującym kilka definicji progresji (na PFS składały się: progresja nowotworu, progresja PSA, progresja bólu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; patrz rozdz. 5.2). W związku z tym, że definicja PFS w badaniu TROPIC była najszersza, w pozostałych badaniach dużo łatwiej osiągnąć dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby. Złożona definicja PFS obejmowała m.in. definicję opartą na kryteriach RECIST, która była więc najbliższa definicji w badaniu oceniającym pozostałe leki.

W związku z powyższym niemożliwe jest wiarygodne porównanie tych leków i w kolejnych rozdziałach przedstawiono zestawienia wyników z poszczególnych badań. Wyniki dla analizowanych leków w całkowitej populacji chorych (oraz w subpopulacji chorych leczonych wcześniej DOC w badaniu ALSYMPCA) przedstawiono w kolejnych rozdziałach (przedstawiono wyniki z median obserwacji najbardziej zbliżonych do badania TROPIC).

## 7.1 Przeżycie całkowite

Zestawienie wyników z włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie CAB w porównaniu z MIT — stosowanie CAB związane było z 28% redukcją ryzyka względnego zgonu (dla dłuższej mediany obserwacji, tj. 25,5 mies.; 30% w okresie obserwacji wynoszącym 12,8 mies.).

Dla ABI, ENZ, RAD porównywanych z brakiem leczenia aktywnego (placebo) również wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie w grupie interwencji (ABI, ENZ, RAD) w porównaniu z PLA — stosowanie ABI związane było z 26% redukcją ryzyka względnego zgonu (dla dłuższej mediany obserwacji), RAD z 30% redukcją, a ENZ z 37% redukcją. Należy jednak zauważyć, że wyniki dla ENZ dotyczą krótszego okresu obserwacji (tj. 14,4 mies. dla ENZ, 20,2 mies. dla ABI) - wyniki dla ABI w zbliżonym okresie obserwacji (tj. 12,8 mies.) też wyniosły ponad 30% (35%); wyniki analizy okresowej dla RAD również wynoszą 30%.

Mediana przeżycia całkowitego w mies. w analizowanych grupach wyniosła:

- CAB - 15,1 mies.,
- ABI -14,8 mies.
- RAD -14,9 mies.,
- ENZ -18,4 mies.

W Tab. 44 przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego we wspólnych podgrupach pacjentów analizowanych w badaniach włączonych do analizy.

**Tab. 43. Przężycie całkowite – zestawienie wyników.**

| Badanie (mediana obserwacji)  | Grupa      | N   | OS, mediana [95%CI], mies.     |
|---|------------|-----|--------------------------------|
| <b>Porównanie z inną terapią</b>  |            |     |                                |
| <b>TROPIC (12,8)</b>  | CAB        | 378 | 15,1 [14,1; 16,3]              |
|   | MIT        | 377 | 12,7 [11,6; 13,7]              |
|   | CAB vs MIT |     | HR=0,70 [0,59; 0,83], p<0,0001 |
| <b>TROPIC (25,5)</b>  | CAB        | 378 | bd                             |
|   | MIT        | 377 | bd                             |
|   | CAB vs MIT |     | HR=0,72 [0,61; 0,84], p<0,0001 |
| <b>Porównanie z brakiem leczenia</b>  |            |     |                                |
| <b>COU-AA-301 (12,8)</b>  | ABI        | 797 | 14,8                           |
|   | PLA        | 398 | 10,9                           |
|   | ABI vs PLA |     | HR=0,65 [0,54; 0,77], p<0,001/ |
| <b>COU-AA-301 (20,2)</b>  | ABI        | 797 | 15,8 [14,8; 17,0]              |
|   | PLA        | 398 | 11,2 [10,4; 13,1]              |
|   | ABI vs PLA |     | HR=0,74 [0,64; 0,86], p<0,0001 |
| <b>AFFIRM (14,4)</b>  | ENZ        | 800 | 18,4 [17,3; NR]                |
|   | PLA        | 399 | 13,6 [11,3; 15,8]              |
|   | ENZ vs PLA |     | HR=0,63 [0,53; 0,75], p<0,001  |
| <b>AL SYMPCA (bd – analiza przed crossover)</b>   | RAD        | 614 | 14,9                           |
|   | PLA        | 307 | 11,3                           |
|   | RAD vs PLA |     | HR=0,70 [0,58; 0,83], p<0,001  |
| <b>AL SYMPCA (bd – analiza przed crossover) – subpopulacja chorych leczonych wcześnie</b> | RAD        | 352 | 14,4 [12,5; 15,5]              |
|   | PLA        | 174 | 11,3 [10,0; 12,9]              |
|   | RAD vs PLA |     | HR=0,70 [0,56; 0,88], p=0,002  |
| <b>AL SYMPCA (bd – analiza okresowa, ang. interim)</b>                                    | RAD        | 541 | 14                             |
|   | PLA        | 268 | 11,2                           |
|   | RAD vs PLA |     | HR=0,70 [0,55; 0,88], p=0,002  |

Tab. 44. Przeżycie całkowite w podgrupach – zestawienie wyników, HR [95%CI], N.

| Badanie (mediana obserwacji)         | N          | ECOG 0-1                     | ECOG 2                      | 1 wcześniejsza chemioterapia | ≥2 wcześniejsze chemioterapie              | Wiek <65 r.ż.               |
|--------------------------------------|------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|
| <b>Porównanie z inną terapią</b>     |            |                              |                             |                              |  |                             |
| <b>TROPIC (12,8)</b>                 | CAB vs MIT | 0,68 [0,57; 0,82],<br>N=694  | 0,81 [0,48; 1,38],<br>N=61  | 0,67 [0,55; 0,83], N=528     | 0,75 [0,55; 1,02], N=227                   | 0,81 [0,61; 1,08],<br>N=295 |
| <b>Porównanie z brakiem leczenia</b> |            |                              |                             |                              |  |                             |
| <b>COU-AA-301 (12,8)*</b>            | ABI vs PLA | 0,64 [0,53; 0,78],<br>N=715  | 0,81 [0,53; 1,24],<br>N=82  | 0,63 [0,51; 0,78], N=557     | 2 wcześ. chem.<br>0,74 [0,55; 0,99], N=240 | 0,66 [0,48; 0,91]           |
| <b>AFFIRM (14,4)</b>                 | ENZ vs PLA | 0,62 [0,52; 0,75],<br>N=1097 | 0,65 [0,39; 1,07],<br>N=102 | 0,59 [0,48; 0,73], N=875     | 0,74 [0,54; 1,03], N=324                   | 0,63 [0,46; 0,87],<br>N=362 |
| <b>AL SYMPCA** (bd)</b>              | RAD vs PLA | 0,68 [0,56; 0,82],<br>N=801  | 0,82 [0,50; 1,35],<br>N=118 | bd                           | bd   | bd                          |

\* liczebność (N) oraz HR dla leczenia w bad. <3 i >33 mies. po DOC w oparciu o populację Fizazi 2012; \*\* analiza przed crossover.

Tab. 45. Przeżycie całkowite w podgrupach cd. – zestawienie wyników, HR [95%CI], N

| Badanie (mediana obserwacji)         | N          | Wiek ≥65 r.ż.               | Brak bólu na początku badania | Ból na początku badania     | Progresja <3 mies. po DOC | Progresja ≥3 mies. po DOC |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Porównanie z inną terapią</b>     |            |                             |                               |                             |                           |                           |
| <b>TROPIC (12,8)</b>                 | CAB vs MIT | 0,62 [0,50; 0,78],<br>N=460 | 0,57 [0,43; 0,77],<br>N=314   | 0,76 [0,59; 0,98],<br>N=310 | 0,70 [0,55; 0,91], N=339  | 0,75 [0,51; 1,11], N=192  |
| <b>Porównanie z brakiem leczenia</b> |            |                             |                               |                             |                           |                           |
| <b>COU-AA-301 (12,8)*</b>            | ABI vs     | 0,76 [0,55; 0,82]           | BPI-SF <4                     | BPI-SF ≥4                   | leczenie w bad. ≤3 mies.  | leczenie w bad. >3 mies.  |

| Badanie (mediana obserwacji) | N             | Wiek $\geq 65$ r.ż.         | Brak bólu na początku badania            | Ból na początku badania                        | Progresja <3 mies. po DOC           | Progresja $\geq 3$ mies. po DOC     |
|------------------------------|---------------|-----------------------------|--|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>AFFIRM (14,4)</b>         | PLA           |                             | 0,64 [0,50; 0,82],<br>N=440              | 0,68 [0,53; 0,85],<br>N=357                    | po DOC*<br>0,62 [0,47; 0,83], N=227 | po DOC*<br>0,77 [0,64; 0,92], N=554 |
|                              | ENZ vs<br>PLA | 0,63 [0,51; 0,78],<br>N=837 | BPI-SF <4<br>0,59 [0,47; 0,84],<br>N=858 | BPI-SF $\geq 4$<br>0,71 [0,54; 0,94],<br>N=341 | bd                                  | bd                                  |
| <b>AL SYMPCA** (bd)</b>      | RAD vs<br>PLA | bd                          | bd                                       | bd   | bd                                  | bd                                  |

\* liczebność (N) oraz HR dla leczenia w bad. <3 i >33 mies. po DOC w oparciu o populację Fizazi 2012; \*\* analiza przed crossover; BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu - Skrócony Formularz (ang. *the Brief Pain Inventory-Short Form*) odp. na pyt. 3 oceniona na <4 pkt. - brak bólu lub ból łagodny - tj. brak istotnego klinicznie bólu;  $\geq 4$  pkt. - umiarkowany ból do ostrego bólu.

## 7.2 Progresja choroby

Porównanie wyników dotyczących progresji dla CAB z ABI, ENZ i RAD jest mocno ograniczone ze względu na różne definicje progresji w badaniach. **Przeżycie wolne od progresji choroby jako złożony punkt końcowy z progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny raportowano jedynie w badaniu TROPIC.** Definicja PFS w badaniu TROPIC była szersza niż w pozostałych badaniach, w związku z czym w pozostałych badaniach dużo łatwiej osiągnąć dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby.

Z kolei czas do progresji nowotworu był odmiennie zdefiniowany w badaniu TROPIC (wg kryteriów RECIST) oraz w badaniach COU-AA-301 i AFFIRM (w obu badaniach oprócz progresji wg RECIST dodatkowo progresja według skanów kości).

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji nowotworu w grupie CAB w porównaniu z MIT — stosowanie CAB związane było z 39% redukcją ryzyka względnego progresji.

Dla ABI, ENZ, RAD porównywanych z brakiem leczenia aktywnego (placebo) również wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji nowotworu w grupie interwencji (ABI, ENZ; brak danych dla RAD) w porównaniu z PLA — 33% redukcji ryzyka względnego progresji w przypadku ABI vs PLA i 60% w przypadku ENZ vs PLA (dłuższa mediana obserwacji w badaniu AFFIRM).

Mediana czasu do progresji nowotworu w mies. wyniosła odpowiednio:

- w grupie CAB 8,8 mies.;
- w grupie ENZ 8,3 mies.;
- w grupie ABI 5,6 mies.;
- w grupie RAD brak danych.

W przypadku czasu do progresji PSA zbliżona definicja do tej w badaniu TROPIC występowała również w badaniu COU-AA-301, a inna w badaniach AFFIRM i ALSYMPCA.

Stosowanie CAB wiązało się z 25% redukcją ryzyka względnego progresji PSA w porównaniu z inną terapią - mitoksantronem.

Stosowanie ABI w porównaniu z brakiem leczenia (PLA) wiązało się z 42% redukcją ryzyka względnego progresji PSA.

Czas do progresji w odniesieniu do bólu i odsetek chorych z progresją w odniesieniu do bólu ocenione zostały w badaniach TROPIC i AFFIRM, ale ocena bólu przeprowadzona została w odmienny sposób w obu badaniach (patrz przypisy po tabelą).

Wyniki dotyczące progresji choroby zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 46. Progresa choroby – zestawienie wyników.**

| Badanie                              | Grupa      | N   | PFS, mediana [95%CI], mies.*   | Czas do progresji nowotworu**  | Czas do progresji PSA#        | Czas do progresji w odniesieniu do bólu## | Odsetek chorych z progresją w odniesieniu do bólu##, n (%) |
|--------------------------------------|------------|-----|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|--|
| <b>Porównanie z inną terapią</b>     |            |     |                                |                                |                               |   |  |
| <b>TROPIC (12,8)</b>                 | CAB        | 378 | 2,8 [2,4; 3,0]                 | 8,8 [3,9; 12,0]                | 6,4 [2,2; 10,1]               | 11,1 [2,9; NR]/11,1^                      | 113 (30)   |
|                                      | MIT        | 377 | 1,4 [1,4; 1,7]                 | 5,4 [2,3; 10,0]                | 3,1 [0,9; 9,1]                | NR/NR^                                    | 98 (26)  |
|                                      | CAB vs MIT |     | HR=0,74 [0,64; 0,86], p<0,0001 | HR=0,61 [0,49; 0,76], p<0,0001 | HR=0,75 [0,63; 0,90], p=0,001 | HR=0,91 [0,69; 1,19], p=0,52/p=0,5^       | bd   |
| <b>Porównanie z brakiem leczenia</b> |            |     |                                |                                |                               |   |  |
| <b>COU-AA-301 (12,8)</b>             | ABI        | 797 | bd                             | 5,6                            | 10,2                          | bd  | bd   |
|                                      | PLA        | 398 | bd                             | 3,6                            | 6,6                           | bd  | bd   |
|                                      | ABI vs PLA |     | bd                             | HR=0,67 [0,58; 0,78], p<0,001  | HR=0,58 [0,46; 0,73], p<0,001 | bd  | bd   |
| <b>AFFIRM (14,4)</b>                 | ENZ        | 800 | bd                             | 8,3 [8,2; 9,4]                 | 8,3 [5,8; 8,3]                | NR [NR; NR]                               | 174 (28), N=625  |
|                                      | PLA        | 399 | bd                             | 2,9 [2,8; 3,4]                 | 3,0 [2,9; 3,7]                | 13,8 [13,8; NR]                           | 101 (39), N=259  |
|                                      | ENZ vs PLA |     | bd                             | HR=0,40 [0,35; 0,47], p<0,001  | HR=0,25 [0,20; 0,30], p<0,001 | HR=0,56 [0,41; 0,78], p=0,0004            | różnica=-11,2% [-18,1; -4,3]; p=0,0018                     |
| <b>ALSYMPCA (bd)</b>                 | RAD        | 614 | bd                             | bd                             | 3,6                           | bd  | bd   |
|                                      | PLA        | 307 | bd                             | bd                             | 3,4                           | bd  | bd   |
|                                      | RAD vs PLA |     | bd                             | bd                             | HR=0,64 [0,54; 0,77], p<0,001 | bd  | bd   |

\* w badaniu TROPIC przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano od momentu randomizacji chorych do momentu wystąpienia: progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; \*\* w badaniu TROPIC progresję nowotworu zdefiniowano jako czas od randomizacji do



wystąpienia progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST; w badaniu COU-AA-301 progresja choroby tkanek miękkich zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w przypadku guzów litych [RECIST] lub progresją według skanów kości wykazujących dwie lub więcej nowych zmian nie odpowiadających rzutowi nowotworu; w badaniu AFFIRM na PFS składały się progresja choroby tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1 lub progresja według skanów kości wykazujących dwie lub więcej nowych zmian, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; # w badaniu TROPIC progresja PSA zdefiniowana jest jako wzrost stężenia PSA  $\geq 25\%$  w stosunku do najniższego stężenia, pod warunkiem, że wzrost absolutnej wartości PSA wynosił  $\geq 5 \mu\text{g/l}$  u chorych bez odpowiedzi PSA lub  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości najniższego stężenia u chorych z odpowiedzią PSA; w badaniu COU-AA-301 progresję PSA zdefiniowano jako 25% wzrost w odniesieniu do wartości wyjściowej i wzrost wartości bezwzględnych PSA o co najmniej 5 ng/ml (lub u chorych z  $\geq 50\%$  obniżeniem PSA wzrost PSA o 50% ponad nadir, min 5 ng/ml); w badaniu AFFIRM progresję PSA zdefiniowano jako wzrost o czynnik 1,25 powyżej poziomu wyjściowego (dla pacjentów, u których poziom PSA nie uległ obniżeniu) lub ponad poziom nadiru (dla pacjentów, u których zmniejszył się poziom PSA) i wzrost bezwzględnego poziomu PSA o co najmniej 2 ng na mililitr; w badaniu ALSYMPCA progresję PSA zdefiniowano jako wzrost stężenia PSA o  $\geq 25\%$  w stosunku do wartości wyjściowej i bezwzględne zwiększenie o  $\geq 2 \text{ ng}$  (dla pacjentów, u których poziom PSA nie uległ obniżeniu) w okresie  $\geq 12$  tygodni od badania lub zwiększenie stężenia PSA o  $\geq 25\%$  i zwiększenie wartości bezwzględnych o  $\geq 2 \text{ ng}$  (dla pacjentów, u których zmniejszył się poziom PSA) ponad nadir; ## w badaniu TROPIC progresja w odniesieniu do bólu zdefiniowana jest jako wzrost mediany punktacji PPI McGill-Melzack o  $\geq 1$  punkt lub zwiększenie o  $\geq 25\%$  punktacji dla zużycia analgetyków lub konieczność radioterapii paliatywnej; w badaniu AFFIRM progresja w odniesieniu do bólu zdefiniowana jest jako wzrost średniej oceny bólu (BPI-SF) w tyg. 13 w porównaniu z wartością początkową a czas do progresji bólu jako czas od randomizacji do progresji bólu (tj. wzrostu powyżej wartości początkowej punktacji dla pyt. 4 „Mam ból” w FACT-P (kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów; ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) z potwierdzeniem podczas kolejnej wizyty co najmniej 3-tyg. później; ^ mediana obserwacji 12,8/25,5 mies. (w ramieniu MIT nie osiągnięto mediany z powodu dużego odsetka, tj. 74% cenzorowanych chorych w grupie.

### **7.3 Pozostałe wyniki oceny skuteczności**

Odpowiedź nowotworu raportowano u istotnie większego odsetka chorych w grupie CAB niż w grupie MIT.

Odpowiedź nowotworu raportowano u istotnie większego odsetka chorych w grupie ABI i ENZ (brak danych dla RAD) niż w grupie nieotrzymującej leczenia aktywnego (tj. w grupie placebo).

Definicja odpowiedzi PSA była różna we włączonych badaniach (pokrywała się jedynie w badaniach COU-AA-301 i AFFIRM; najbardziej odmienna od definicji w pozostałych badaniach była definicja odpowiedzi PSA w badaniu ALSYMPCA).

Odpowiedź PSA raportowano u istotnie większego odsetka chorych w grupie CAB w porównaniu z grupą MIT.

Dla ABI, ENZ i RAD porównywanych z brakiem leczenia aktywnego (placebo) we wszystkich badaniach odpowiedź PSA raportowano u istotnie większego odsetka chorych w grupie interwencji (ABI, ENZ, RAD) niż w grupie placebo.

Ocena bólu we włączonych badaniach została przeprowadzona w odmienny sposób (patrz przypisy po tabelą).

CAB w porównaniu z MIT wykazywał istotne korzyści w odniesieniu do oceny bólu

ABI i ENZ w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) wykazywały istotne korzyści w odniesieniu do oceny bólu.

Tab. 47. Pozostałe wyniki – zestawienie wyników.

| Badanie                              | Grupa      | N   | Odpowiedź nowotworu, n (%)* | Odpowiedź PSA, n (%)** | Ocena bólu#                       | Zmniejszenie bólu, n (%)##           |
|--------------------------------------|------------|-----|-----------------------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Porównanie z inną terapią</b>     |            |     |                             |                        |                                   |                                      |
| <b>TROPIC (12,8)</b>                 | CAB        | 378 | 29 (14,4), N=201            | 129 (39,2), N=329      | bd                                | 71 (21,3), N=333                     |
|                                      | MIT        | 377 | 9 (4,4), N=204              | 58 (17,8), N=325       | bd                                | 59 (18,2), N=324                     |
|                                      | CAB vs MIT |     | p=0,0005                    | p=0,0002               | MD=-0,138 [-0,27; -0,01], p=0,035 | bd                                   |
| <b>Porównanie z brakiem leczenia</b> |            |     |                             |                        |                                   |                                      |
| <b>COU-AA-301 (12,8)</b>             | ABI        | 797 | 118 (14,8)                  | 235 (29,5)             | bd                                | bd (44), N=bd                        |
|                                      | PLA        | 398 | 13 (3,3)                    | 22 (5,5)               | bd                                | bd (27), N=bd                        |
|                                      | ABI vs PLA |     | p<0,0001                    | p<0,0001               | bd                                | p=0,002                              |
| <b>AFFIRM (14,4)</b>                 | ENZ        | 800 | 129 (29), N=446             | 395 (54), N=731        | bd                                | 22 (45), N=49                        |
|                                      | PLA        | 399 | 8 (4), N=208                | 5 (2), N=330           | bd                                | 1 (7), N=15                          |
|                                      | ENZ vs PLA |     | p<0,001                     | p<0,001                | MD=-0,65 [-0,89; -0,41], p<0,0001 | różnica=38,2% [19,4; 57,0], p=0,0079 |
| <b>ALSYMPCA (bd)</b>                 | RAD        | 614 | bd                          | 98^ (16)               | bd                                | bd                                   |
|                                      | PLA        | 307 | bd                          | 18^ (6)                | bd                                | bd                                   |
|                                      | RAD vs PLA |     | bd                          | p<0,001                | bd                                | bd                                   |

\* w badaniu TROPIC odpowiedź obiektywną (całkowitą lub częściową) w przypadku chorych z ogniskami mierzalnymi zdefiniowano zgodnie z kryteriami RECIST; COU-AA-301 odpowiedź obiektywną zdefiniowano w oparciu o badania obrazowe zgodnie z kryteriami RECIST; AFFIRM jako odpowiedź obiektywną (całkowitą lub

---

częściową) w odniesieniu do tkanek miękkich zgodnie z kryteriami RECIST v 1.1; \*\* w badaniu TROPIC odpowiedź PSA definiowano jako redukcję stężenia PSA w surowicy u co najmniej 50% pacjentów z wartością początkową  $\geq 20$   $\mu\text{g/l}$ ; w badaniu COU-AA-301 i AFFIRM - jako redukcję stężenia PSA u co najmniej 50% w porównaniu z wartością początkową; w badaniu ALSYMPCA - jako redukcję stężenia PSA u co najmniej 30% w tyg. 12; # w badaniu TROPIC średni dzienny wskaźnik oceny bólu (ang. *daily pain performance index*; wg PPI McGill-Melzack); w badaniu AFFIRM ocena nasilenia bólu wg BPI-SF w 13 tyg. w odniesieniu do wartości początkowych;## w badaniu TROPIC zmniejszenie bólu wg PPI McGill-Melzack; w badaniu COU-AA-301 zmniejszenie bólu wg BPI-SF u chorych z oceną bólu na początku  $\geq 4$  i co najmniej jedną oceną bólu po włączeniu do badania; w badaniu AFFIRM - zmniejszenie bólu w 13 tyg. (co najmniej 30% zmniejszenie średniej oceny bólu w tyg. 13 w porównaniu z wartością początkową bez towarzyszącego min 30% zwiększenia stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych); ^ założono liczebność populacji ITT w związku z brakiem informacji o ocenie tego punktów w specyficznej populacji chorych.

## 7.4 Zgony i zdarzenia niepożądane łącznie

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ i RAD w postaci zbiorczych punktów końcowych. Nie przedstawiono zestawienia wyników dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Liczba zgonów, które wystąpiły w ciągu  $\leq 30$  dni po podaniu ostatniej dawki była zbliżona w grupie kabazytakselu i mitoksantronu (odpowiednio 5% i 2%) a liczba zgonów, które wystąpiły w ciągu  $>30$  dni po podaniu ostatniej dawki leku była mniejsza w grupie CAB niż w grupie MIT.

Liczba zgonów, które wystąpiły w ciągu  $\leq 30$  dni po podaniu ostatniej dawki była zbliżona w grupie abirateronu i placebo (odpowiednio 11% i 13%; brak danych w pozostałych badaniach) a liczba zgonów, które wystąpiły w ciągu  $>30$  dni po podaniu ostatniej dawki leku była mniejsza w grupie RAD niż w grupie PLA (brak danych w pozostałych badaniach).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie były zbliżone w grupie CAB i w grupie MIT.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie były zbliżone w grupie ABI, ENZ, RAD i w grupie PLA.

Odsetek zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w analizowanych grupach był następujący:

- 18% dla CAB;
- 19% dla ABI;
- 17% dla RAD;
- 8% dla ENZ.

ZN łącznie, ZN  $\geq 3$  stopnia łącznie i ciężkie ZN występowały częściej w grupie CAB niż MIT, jednakże wyniki programów wczesnego dostępu do leku (patrz rozdz. 9.1) wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w porównaniu z wynikami badania TROPIC. Wpływ na to może mieć częstsze stosowanie czynników G-CSF w programach wczesnego dostępu do leku. W badaniu TROPIC stosowanie G-CSF jako profilaktyki było niedozwolone podczas pierwszego cyklu, G-CSF można było zastosować jedynie według uznania lekarza po pierwszym wystąpieniu neutropenii trwającej 7 dni lub dłużej lub neutropenii powikłanej gorączką lub infekcją.

Odsetek ciężkich zdarzeń w grupie CAB w analizowanych grupach był następujący:

- CAB - 39%;
- ABI - brak danych;
- ENZ - 34%;

- RAD - 47%.

Tab. 48. Zgony i zdarzenia niepożądane łącznie, n (%) – zestawienie wyników.

| Badanie  | Grupa | N   | Zgon ≤30 dni po podaniu ostatniej dawki | Zgon >30 dni po podaniu ostatniej dawki | ZN prowadzące do zgonu łącznie | ZN powodujące przerwanie leczenia | ZN łącznie | ZN ≥3 stopnia | Ciężkie ZN |
|--|-------|-----|---|---|--------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|------------|
| <b>Porównanie z inną terapią</b>                                     |       |     |   |   |                                |                                   |            |               |            |
| <b>TROPIC (12,8)</b>   | CAB   | 371 | 18 (5)                                  | 109 (56)                                | 19 (5)                         | 67 (18)                           | 355 (96)^  | 213 (57)^     | 145 (39)^  |
|  | MIT   | 371 | 9 (2)                                   | 266 (72)                                | 17 (5)                         | 32 (8)                            | 328 (88)^  | 146 (39)^     | 77 (21)^   |
| <b>Porównanie z brakiem leczenia</b>                                 |       |     |   |   |                                |                                   |            |               |            |
| <b>COU-AA-301 (12,8)*</b>  | ABI   | 791 | 87 (11)                                 | bd                                      | 95 (12)                        | 150 (19)                          | bd         | bd            | bd         |
|  | PLA   | 394 | 51 (13)                                 | bd                                      | 59 (15)                        | 91 (23)                           | bd         | bd            | bd         |
| <b>AFFIRM (14,4)</b>   | ENZ   | 800 | bd                                      | bd                                      | 23 (3)                         | 61 (8)                            | 785 (98)   | 361 (45)      | 168 (34)   |
|  | PLA   | 399 | bd                                      | bd                                      | 14 (4)                         | 39 (10)                           | 390 (98)   | 212 (53)      | 154 (39)   |
| <b>AL SYMPCA (bd)</b>  | RAD   | 600 | bd                                      | 111 (19)**                              | 54 (9)                         | 99 (17)                           | 558 (93)   | 339 (57)#     | 281 (47)   |
|  | PLA   | 301 | bd                                      | 78 (26)**                               | 35 (12)                        | 62 (21)                           | 290 (96)   | 188 (62)#     | 181 (60)   |
| <b>AL SYMPCA (bd) – subpopulacja chorych leczonych wcześniej DOC</b> | RAD   | 347 | bd                                      | bd                                      | bd                             | bd                                | 330 (95)   | bd            | bd         |
|  | PLA   | 171 | bd                                      | bd                                      | bd                             | bd                                | 168 (98)   | bd            | bd         |

^ uzupełniono w oparciu o raport EMA; \* przyjęto liczebność populacji jak w analizie bezpieczeństwa; przedstawiono dane z publikacji pełnotekstowych dla okresu obserwacji 12,8 mies.; \*\* po 12 tyg. od ostatniej dawki; # stopnia 3 lub 4.

## 8 Analiza efektywności praktycznej kabazytakselu

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* z datą odcięcia 19 grudnia 2017 r. (aktualizacja 24.07.2018 r.).

Ze 129 publikacji przeglądanych po pełnych tekstach pod kątem skuteczności klinicznej oraz praktycznej, a także bezpieczeństwa i jakości życia kabazytakselu (w tym badania pierwotne, poza badaniami RCT analizowanymi w ramach osobnego wyszukiwania, oraz badania wtórne), kryteria włączenia do analizy efektywności praktycznej kabazytakselu spełniło 12 publikacji a 77 zostało wykluczonych (patrz aneks 15.7.1; pozostałe publikacje dotyczą opracowań wtórnych lub dowodów dodatkowych, odpowiednio patrz rozdz. 4.1 i 9). Diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2 (patrz Ryc. 2). Ostatecznie do analizy włączono 11 badań (2 publikacje z 12 dotyczą tego samego badania; spis badań włączonych do analizy patrz aneks 15.6.1), których ogólną charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Większość z włączonych badań to badania retrospektywne wieloośrodkowe z różną (4,4-14,3 m-ca) lub nieznaną długością obserwacji. Dotyczą chorych z mCRPC leczonych wcześniej DOC (nie zawsze dostępna jest informacja na temat progresji w trakcie/po leczeniu DOC). W części badań brak jest danych na temat dawki CAB oraz stosowania PRE – założono, że stosowano CAB zgodnie z ChPL.



Tab. 49. Charakterystyka badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.

| Badanie                                       | Metoda badania             | Rodzaj badania | Liczba i lokalizacja ośrodków  | Czas obserwacji                                  | Populacja, N  | Interwencja*, N   |
|---|----------------------------|----------------|--|--|---|---|
| <b>Angelergues 2018</b>                       | obserwacyjne kohortowe     | retrospektywne | wieloośrodkowe (44 ośrodki), międzynarodowe (6 krajów: Francja, Hiszpania, UK, Grecja, Polska, Turcja) | chorzy leczeni pomiędzy rokiem 08.2012 a 07.2016 | chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu DOC, leczeni CAB <sup>^</sup> , N=574 | (ADT) <sup>^^</sup> →DOC→CAB, N=267<br>ADT→DOC→CAB→ART, N=124 |
| <b>Angelergues 2014</b>                       | jednoramienne obserwacyjne | retrospektywne | wieloośrodkowe, Francja (8) i Turcja (1)   | 14,3 m-ca (mediana obserwacji)                   | chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu DOC, leczeni CAB, N=125               | CAB 25 mg/m <sup>2</sup> /3 tyg. +PRE 10 mg/d, N=125          |
| <b>Buonerba 2017</b>                          | jednoramienne obserwacyjne | retrospektywne | 1 ośrodek we Włoszech  | chorzy leczeni CAB pomiędzy 01.2011 a 01.2017    | chorzy z mCRPC leczeni wcześniej DOC, leczeni CAB, N=91   | CAB+PRE, N=57   |
| <b>Caffo 2014</b>                             | jednoramienne obserwacyjne | retrospektywne | wieloośrodkowe, Włochy   | 6 m-cy (mediana obserwacji)                      | chorzy z mCRPC leczeni po DOC co najmniej dwoma nowymi lekami, N=260  | CAB 25 mg/m <sup>2</sup> /3 tyg. +PRE 10 mg/d, po DOC, N=89   |
| <b>QoLiTime (Hofheinz 2017/Hammerer 2018)</b> | jednoramienne obserwacyjne | prospektywne   | 158 ośrodków w Niemczech   | 4,4 m-ca (mediana obserwacji)/bd                 | chorzy z mCRPC# leczeni CAB, N=587  | CAB 25 mg/m <sup>2</sup> /3 tyg. +PRE 10 mg/d, N=587          |

| Badanie                       | Metoda badania              | Rodzaj badania | Liczba i lokalizacja ośrodków             | Czas obserwacji   | Populacja, N   | Interwencja*, N   |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------|---|---|--|---|
| <b>Houts 2014</b>             | obserwacyjne kohortowe      | retrospektywne | 12 ośrodków w USA                         | bd (przedstawiono dane od 01.04.2011 do 31.12.2012)     | chorzy z mCRPC leczeni wcześniej DOC (z progresją lub po niepowodzeniu DOC), N=284 | CAB, N=60<br>ABI, N=71  |
| <b>Kongsted 2016</b>          | obserwacyjne kohortowe      | retrospektywne | 1 ośrodek w Danii                         | bd  | chorzy z mCRPC leczeni CAB##, N=94   | CAB 25 mg/m <sup>2</sup> /3 tyg. +PRE 5 mg/2xd, N=28          |
| <b>Oh 2017</b>                | obserwacyjne kohortowe      | retrospektywne | wieloośrodkowe, USA                       | bd  | chorzy z mCRPC, leczeni wcześniej DOC, N=646                                       | CAB, N=123<br>ABI/ENZ, N=506                                  |
| <b>Sonpavde 2015</b>          | obserwacyjne kohortowe      | retrospektywne | wieloośrodkowe - 350 ośrodków w USA       | chorzy leczeni CAB lub/i ABI pomiędzy 04.2011 a 05.2012 | chorzy z mCRPC, leczeni wcześniej DOC, N=350                                       | CAB, N=54<br>ABI, N=183                                       |
| <b>Stenner 2017 (SEQ OND)</b> | obserwacyjne kohortowe      | prospektywne   | wieloośrodkowe - 36 ośrodków w Szwajcarii | bd (badanie przeprowadzone pomiędzy 12.2011 a 03.2015)  | chorzy z mCRPC z progresją po leczeniu DOC, N=138                                  | CAB, N=59   |
| <b>Suner 2016</b>             | jednoramiennie obserwacyjne | retrospektywne | wieloośrodkowe - 21 ośrodków w Turcji     | chorzy leczeni CAB pomiędzy 04.2012 a 12.2014           | chorzy z mCRPC z progresją po DOC, z ECOG 0-2, leczeni CAB, N=103                  | CAB 25 mg/m <sup>2</sup> /3 tyg. +prednizolon 5 mg/2xd, N=103 |

ADT - terapia hormonalna/terapia deprywacji androgenowej (ang. *androgen-deprivation therapy*); ART - leki nakierowane na receptor androgenowy (ang. *androgen receptor-targeted agent*); ^ w dawce CAB 25 (wyj. 20) mg/m<sup>2</sup>/3 tyg. +PRE 10 mg/d; ^^ większość chorych w tej grupie leczonych była przed wprowadzeniem nowych ART. (tj. przed wprowadzeniem ABI lub ENZ); \* podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji

analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC; # wnioski z badania dotyczą chorych z progresją w trakcie lub po DOC, dlatego włączono badanie do przeglądu; ## w szczyby chorzy byli w wcześniej leczeni DOC.

## 8.1 Zestawienie wyników

W poniższych tabelach zestawiono najważniejsze wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa z włączonych do analizy badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu (z włączonych badań przedstawiono również wyniki dla ABI/ENZ po DOC; brak wyników dla RAD).

We włączonych badaniach mediana **przeżycia całkowitego** mieściła się w zakresie 7-26 m-ca. Tak znaczne różnice w raportowanym OS wynikać mogą z różnej charakterystyki chorych włączonych do badań i odmiennych okresów obserwacji chorych w poszczególnych badaniach, jak i różnic w zastosowanym leczeniu w kolejnych liniach po CAB. Należy zauważyć, że przeżycie całkowite raportowane w badaniu TROPIC (15,1 m-ca) mieści się w zakresie median OS z badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.

We włączonych badaniach mediana **przeżycia wolnego od progresji** mieściła się w zakresie od 5,2 do 9,1 m-ca, a więc była większa niż w TROPIC (2,8 m-ca), co może być związane ze specyfiką badań RCT (ściśle określony i kontrolowany protokół) oraz szeroką definicją PFS w badaniu TROPIC (przeżycie wolne od progresji oszacowano od momentu randomizacji chorych do momentu wystąpienia: progresji nowotworu, progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny).

**Jakość życia** oceniono w 2 badaniach – QoLiTime (Hofheinz 2017) i SEQOND (Stenner 2017). W badaniu QoLiTime wykazano stabilność jakości życia (ocena wg EORTC QLQ-C30) u chorych leczonych CAB w ciągu całego okresu trwania badania oraz odwrotny związek pomiędzy stężeniem PSA a ogólnym stanem zdrowia (większe wartości PSA odpowiadają gorszemu stanowi zdrowia). W badaniu SEQOND raportowano poprawę jakości życia (ogólna ocena wg FACT-P) u 12 (20%) chorych leczonych CAB.

Wyniki dla ABI/ENZ po DOC dostępne były w 3 włączonych badaniach dla kabazytakselu: Houts 2014, Oh 2017 i Sonpavde 2015. W badaniu Houts 2014 leczenie CAB było związane z istotnie statystycznie lepszym przeżyciem całkowitym niż leczenie ABI (odpowiednio mediany OS 13,9 vs 10,6 m-ca, ABI vs CAB: HR=1,6934 [95%CI: 1,0658; 2,6906],  $p = 0,0258$ ), podczas gdy różnica w PFS nie była istotna statystycznie (mediany PFS 5,2 vs 6,1 m-ca,  $p=ns$ ). Z kolei w badaniu Oh 2017 przeżycie całkowite było większe, choć nieistotnie statystycznie, w grupie ABI/ENZ niż w CAB (odpowiednio 15,1 vs 10,2 m-ca, CAB vs ABI/ENZ: HR=0,79 [95%CI: 0,59; 1,06],  $p=0,155$ ). W badaniu Sonpavde 2015 mediana OS wyniosła 7,0 m-ca w grupie CAB i 17,0 m-ca w grupie ABI – brak jest wyniku porównania między grupami. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (tj. czas od rozpoczęcia leczenia do zakończenia leczenia w danej linii lub do zgonu) wyniosła 3,0 m-ca w grupie CAB i 4,0 m-ca w grupie ABI.

Bezpieczeństwo w postaci zagregowanych zdarzeń niepożądanych raportowano jedynie w 5 włączonych badaniach (patrz Tab. 51). Przerwanie badania z powodu ZN

raportowano u 4 (14%) chorych leczonych CAB w badaniu Kongsted 2016 (oraz u 14% spośród chorych, którzy nie ukończyli 4 cykli leczenia CAB w badaniu QoLiTime), a ZN prowadzące do zgonu u 2%-8% (badania Suner 2016 i QoLiTime). Zgony w grupie CAB raportowano u 4%-26% (badanie Sonpavde 2015 i QoLiTime). ZN łącznie, niezależnie od stopnia ciężkości raportowano u 55% chorych w badaniu Hofheinz 2017. ZN stopnia 3./4. łącznie raportowano u ok. 30% chorych w badaniach QoLiTime i Kongsted 2016 oraz ok. 50% w badaniu Stenner 2017.

W badaniu Sonpavde 2015, w którym dostępne są zarówno wyniki dla CAB, jak i dla ABI, zgony jako przyczyny przerwania leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w obu grupach (3,7% vs 6,6%, RR=0,56 [95%CI: 0,13; 2,45], p=0,44, RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,03], p=0,37, NNH=na - obliczenia własne), a przerwanie leczenia z powodu ZN raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie CAB niż ABI (14,8% vs 4,4%, RR=3,39 [95%CI: 1,33; 8,6], p=0,01, RD=0,10 [95%CI: 0,01; 0,20], p=0,04, NNH=9 [95%CI: 193; 4] - obliczenia własne).

Tab. 50. Wyniki skuteczności w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.

| Badanie  | N   | OS,<br>mediana, m-<br>ce                         | PFS,<br>mediana,<br>m-ce                       | Definicja PK   | Ogólna<br>jakość<br>życia        |
|--|---|--|--|--|----------------------------------|
| <b>Angelergues 2018</b>                        | (ADT) <sup>^^</sup> -DOC-CAB,<br>N=267<br>ADT-DOC-CAB-ART,<br>N=124 | 12,7 (11,0,<br>14,6*)<br>22,7 (18,1,<br>27,1*)   | 7,4 (6,0,<br>8,3*)<br>9,1 (8,1,<br>11,4*)      | na PFS składały się: progresja radiologiczna, objawowa lub zgon      | bd                               |
| <b>Angelergues 2014</b>                        | 125   | 13,3 (11,2-<br>16,4*)                            | 6,5 (5,1-<br>8,0*)                             | radiologiczny i/lub kliniczny PFS                                    | bd                               |
| <b>Buonerba 2017</b>                           | 57  | 9 (8; 12**)                                      | bd   | -  | bd                               |
| <b>Caffo 2014</b>                              | 89  | 26 (14; ne**)                                    | 7 (4; 11**)                                    | PFS do końca danej linii leczenia                                    | bd                               |
| <b>QoLiTime (Hofheinz 2017/ Hammerer 2018)</b> | 527/266   | 16,8 (14,0;<br>19,5*)/<br>19,5 (16,0,<br>30,9*)  | 5,3 (4,51<br>6,2*)/<br>7,7 (6,2,<br>9,5*)      | na PFS składały się: progresja PSA, radiologiczna, objawowa lub zgon | ns (EORTC-QLQ C30)#,<br>N=226/bd |
| <b>Houts 2014</b>                              | CAB, N=60<br>ABI, N=71  | 13,91 (9,87;<br>19,04)<br>10,56 (7,83;<br>15,09) | 5,23 (3,39;<br>6,08*)<br>6,05 (3,91;<br>7,83*) | bd   | bd                               |

| Badanie                          | N                            | OS,<br>mediana, m-<br>ce  | PFS,<br>mediana,<br>m-ce                        | Definicja PK   | Ogólna<br>jakość<br>życia                 |
|----------------------------------|------------------------------|---|---|--|---|
|                                  |                              | ABI vs CAB:<br>HR=1,6934<br>(1,0658;<br>2,6906*), p =<br>0,0258           | porównanie<br>ns                                |  |   |
| <b>Kongsted<br/>2016</b>         | 28                           | 18,3 (11,9;<br>24,7*)   | 5,5 (4,2;<br>6,8*)                              | radiologiczny<br>i/lub kliniczny<br>PFS  | bd  |
| <b>Oh 2017</b>                   | CAB, N=123<br>ABI/ENZ, N=506 | 10,2<br>15,1<br>p=0,155<br>CAB vs<br>ABI/ENZ:<br>HR=0,79<br>(0,59; 1,06*) | bd  | -  | bd  |
| <b>Sonpavde<br/>2015</b>         | CAB, N=54<br>ABI, N=183      | 7,0 (5,0;<br>12,0*)<br>17,0 (14,0;<br>ne)                                 | TTF<br>3,0 (2,0;<br>4,0*)<br>4,0 (3,0;<br>5,0*) | TTF - czas od<br>rozpoczęcia<br>leczenia do<br>zakończenia<br>leczenia w danej<br>linii lub do zgonu | bd  |
| <b>Stenner 2017<br/>(SEQOND)</b> | 59                           | bd  | bd  | -  | poprawa<br>QoL (FACT-<br>P): 12<br>(20)## |
| <b>Suner 2016</b>                | 103                          | 10,6 (8,5;<br>10,7)   | 7,7 (5,4;<br>10,2*)                             | PFS- brak<br>progresji po<br>zastosowaniu<br>CAB   | bd  |

ADT - terapia hormonalna/terapia deprowacji androgenowej (ang. *androgen-deprivation therapy*); ART - leki nakierowane na receptor androgenowy (ang. *androgen receptor-targeted agent*); ne - nie oszacowano (ang. *not estimated*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); TTF - czas do niepowodzenia terapii (ang. *time to failure*); \* 95% CI; \*\* rozstęp międzykwartyłowy; # brak istotnej zmiany w ogólnym stanie zdrowia po 4 cyklu w odniesieniu do wartości początkowych (51,3 [95%CI 48,5; 54,1] vs 48,4% [95%CI: 45,8; 51,0], p=0,62) lub dla wartości średnich z pomiarów prowadzonych do cyklu 4 w odniesieniu do wartości początkowej (p=0,36); pogorszenie w cyklu 4 w odniesieniu do wartości początkowych obserwowano w przypadku konkretnych skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne: -5,21, p<0,0001, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy: -8,79; p<0,0001, funkcjonowanie poznawcze: -4,03, p=0,01; w przypadku funkcjonowania emocjonalnego i społecznego brak istotności wyników) oraz objawów (zmęczenie: 6,49; p=0,0003, nudności lub wymioty: 1,97, p=0,003, duszność: 6,36; p=0,004, biegunka: 9,16; p<0,0001 i trudności finansowe: 2,98, p=0,02); ## FACT-P: podtrzymanie QoL: nie 34 (57,6%), tak 8 (13,6%), bd 17 (28,8%); FACT-P średnia (SD) na wizycie

1. 102,2 (20,1), na wizycie 7. 105,4 (21,5); zmęczenie w kwestionariuszu BFI [średnia (SD)] zmniejszyło się od wizyty 1. do 7. z 3,80 (2,22) do 3,10 (2,33) pkt. (poprawa); 27 (46%) chorych miało o co najmniej 1 zgłoszenie ciężkiego zmęczenia mniej; odpowiedź w odniesieniu do bólu: 13 (22%).

**Tab. 51. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.**

| Badanie  | N                       | Przerwanie badania z powodu ZN             | ZN prowadzące do zgonu | Zgony                     | ZN         | ZN stopnia 3./4. |
|--|-------------------------|--|------------------------|---------------------------|------------|------------------|
| <b>QoLiTime (Hofheinz 2017/ Hammerer 2018)</b> | 527                     | 25/179 (14)#                               | 42 (8,0)/bd            | 135 (25,6)/bd             | 292 (55,4) | 174 (33,0)*      |
| <b>Kongsted 2016</b>                           | 28                      | 4 (14)                                     | -                      | -                         | -          | 9 (32)           |
| <b>Sonpavde 2015</b>                           | CAB, N=54<br>ABI, N=183 | przerwanie leczenia<br>8 (14,8)<br>8 (4,4) | -                      | **<br>2 (3,7)<br>12 (6,6) | -          | -                |
| <b>Stenner 2017 (SEQOND)</b>                   | -                       | -  | -                      | -                         | -          | 29 (49,2)        |
| <b>Suner 2016</b>                              | 103                     | -  | 3 (2,3)                | -                         | -          | -                |

Brak danych w pozostałych badaniach. W żadnym z badań nie raportowano zdarzeń niepożądanych hematologicznych (w ty. 3/4 stopnia) łącznie, a jedynie poszczególne ZN wchodzące w ich skład. W badaniach brak jest też danych na temat przerwania badania; # spośród 179 chorych, którzy nie ukończyli 4 cykli leczenia CAB ZN były przyczyną przerwania leczenia u 25; \* ciężkie ZN; \*\* jako przyczyny przerwania leczenia.

## 8.2 Ocena jakości włączonych badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS<sup>29</sup>, natomiast badania jednoramienne w skali NICE<sup>30</sup>.

Ocenę jakości włączonych badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu przedstawiono w poniższych tabelach. 6 badań ocenionych w skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS, patrz Tab. 52) uzyskało od 4 do 7 z 9 możliwych do uzyskania punktów. 5 badań ocenionych w skali NICE (patrz Tab. 53) uzyskało od 4 do 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów.

**Tab. 52. Ocena jakości badań jednoramiennych kohortowych w g skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).**

| Badanie                 | Dobór pacjentów (1)#   | Dobór pacjentów (2)   | Dobór pacjentów (3)          | Dobór pacjentów (4) | Czynniki zakłócające##                                    | Ocena efektów zdrowotnych (1) | Ocena efektów zdrowotnych (2) | Ocena efektów zdrowotnych (3) | Po dsumowanie |
|-------------------------|--|---|------------------------------|---------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| <b>Angelergues 2018</b> | w pewnym stopniu reprezentuje średni ECOG 0-1 w populacji (b*) | dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*) | wiarygodna dokumentacja (a*) | nie (b)             | grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku (a*) | łączenie rekordów (b*)        | nie (b)                       | tak (a*)                      | <b>6/9</b>    |
| <b>Houts 2014</b>       | brak opisu (d)   | dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*) | wiarygodna dokumentacja (a*) | nie (b)             | brak istotnych różnic w charakterystyce (a*, b*)          | łączenie rekordów (b*)        | nie (b)                       | tak (a*)                      | <b>6/9</b>    |
| <b>Kongsted 2016</b>    | w pewnym stopniu reprezentuje średni ECOG 0-1 w populacji (b*) | dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*) | wiarygodna dokumentacja (a*) | nie (b)             | istotna różnica w wieku pomiędzy grupami                  | łączenie rekordów (b*)        | nie (b)                       | tak (a*)                      | <b>5/9</b>    |
| <b>Oh 2017</b>          | w sposób właściwy  | dobrani z tej samej   | wiarygodna dokumentacja      | nie (b)             | brak istotnych różnic w                                   | łączenie rekordów             | nie (b)                       | tak (a*)                      | <b>7/9</b>    |



| Badanie                       | Dobór pacjentów (1)#  | Dobór pacjentów (2)  | Dobór pacjentów (3)                  | Dobór pacjentów (4) | Czynniki zakłócające##  | Ocena efektów zdrowotnych (1)  | Ocena efektów zdrowotnych (2) | Ocena efektów zdrowotnych (3) | Po dsumowanie |
|-------------------------------|---|--|--------------------------------------|---------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| <b>Sonpavde 2015</b>          | reprezentuje średni ECOG 0-1 w populacji (a*)<br>brak opisu (d) | populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)<br>dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*) | (a*)<br>wiarygodna dokumentacja (a*) | nie (b)             | charakterystyce (a*, b*)<br>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku (a*) | (b*)<br>łączenie rekordów (b*) | nie (b)                       | tak (a*)                      | 5/9           |
| <b>Stenner 2017 (SEQ OND)</b> | w pewnym stopniu reprezentuje średni ECOG 0-1 w populacji (b*)  | dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)  | wiarygodna dokumentacja (a*)         | nie (b)             | istotna różnica w wieku pomiędzy grupami  | łączenie rekordów (b*)         | bd                            | nie podano                    | 4/9           |

# ECOG 0-1; ## wiek i inne.

**Tab. 53. Ocena jakości badań jednoramiennych w g skali NICE.**

| Badanie  | Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku? | Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany? | Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? | Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe? | Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny? | Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno? | Czy opisano jasno wyniki badania? | Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów*? | Podsumowanie wyników** |
|--|--|---|---|--|---|--|-----------------------------------|---|------------------------|
| <b>Angelergues 2014</b>                        | TAK  | TAK   | TAK   | TAK  | NIE   | NIE  | TAK                               | TAK   | <b>6/8</b>             |
| <b>Buonerba 2017</b>                           | NIE  | TAK   | TAK   | TAK  | NIE   | NIE  | TAK                               | TAK   | <b>5/8</b>             |
| <b>Caffo 2014</b>                              | TAK  | NIE   | TAK   | NIE  | NIE   | NIE  | TAK                               | TAK   | <b>4/8</b>             |
| <b>QoLiTime (Hofheinz 2017/ Hammerer 2018)</b> | TAK  | TAK   | TAK   | TAK  | TAK   | NIE  | TAK                               | TAK   | <b>7/8</b>             |
| <b>Suner 2016</b>                              | TAK  | NIE   | TAK   | NIE  | NIE   | NIE  | TAK                               | NIE   | <b>3/8</b>             |

\* np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników; \*\* za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8.

## 9 Dodatkowe dowody dla kabazytakselu

Mając na uwadze podnoszone w rekomendacji Prezesa AOTMiT uwagi dotyczące bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu oraz brak oceny jakości życia w badaniu rejestracyjnych TROPIC, poszukiwano dodatkowych dowodów naukowych dotyczących wpływu stosowania kabazytakselu specyficznym na jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w populacji chorych z mCRPC.

Kryteria włączenia do analizy spełniły dla oceny jakości życia 2 publikacje (Bahl 2015 i Parente 2017), dla oceny bezpieczeństwa 1 publikacja i wyniki badania dostępne w rejestrze badań klinicznych Clinicaltrialsregister.eu (Heidenreich 2014 i NCT01254279). Badania włączone do analizy opisano w kolejnych rozdziałach. Pozostałe 9 badań odnalezionych w ramach przeglądu piśmiennictwa (patrz Ryc. 2 w rozdz. 4.2) zostało wykluczone, ponieważ nie dotyczyły analizy bezpieczeństwa w grupie  $\geq 500$  chorych leczonych CAB po DOC lub oceny jakości życia w grupie  $\geq 100$  chorych leczonych CAB po DOC (kryteria włączenia i wykluczenia patrz rozdz. 3.1; spis badań wykluczonych patrz rozdz. 15.7.1)

Żadne z odnalezionych badań nie pozwoliło na porównanie jakości życia kabazytakselu z mitoksantronem, abirateronem, enzalutamidem, radem lub jakimkolwiek innym komparatorem.

### 9.1 Bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu

Do analizy bezpieczeństwa zakwalifikowano publikację Heidenreich 2014 przedstawiającą wyniki programów wczesnego dostępu do leku (CUP/EAP) w Europie oraz wyniki programu typu *early access* (EAP) – badania NCT01254279 – dostępne w rejestrze badań klinicznych Clinicaltrialsregister.eu (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/results>).

#### 9.1.1 EAP + CUP – wyniki europejskie

Wstępne wyniki europejskich programów *compassionate-use programmes* i *expanded-access programmes* EAP + CUP przedstawiono w publikacji Heidenreich 2014. Do programów włączono pacjentów z progresywnym mCRPC leczonych kabazytakselem ( $25 \text{ mg/m}^2$ ) w połączeniu z 10 mg prednizonu/prednizolonu co 3 tyg. po progresji podczas lub po leczeniu docetakselem, do wystąpienia progresji choroby, śmierci, nieakceptowanej toksyczności leku lub decyzji pacjenta albo lekarza.

Do badania włączono 746 mężczyzn z 20 europejskich krajów. Średnia wieku pacjentów wyniosła 67,7 lat. Podczas włączania do badania 38,7% pacjentów miało stopień sprawności 0, 50,9% pacjentów stopień sprawności 1, a 10,5% chorych stopień

sprawności 2. Mediana czasu od diagnozy raka prostaty wynosiła 58,5 mies., a od czasu diagnozy mCRPC 21,0 mies.

Podczas 1. cyklu leczenia 52,0% pacjentów przyjmowało G-CSF. Udział pacjentów stosujących G-CSF podczas któregośkolwiek cyklu leczenia wyniósł 61,8%. Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała G-CSF w ramach profilaktyki pierwotnej.

Spośród 426 pacjentów, którzy zakończyli leczenie (mediana cykli kabazytakselu wyniosła 4,0 [zakres: 1-16]), przyczyną zakończenia terapii były: progresja choroby (38,4%), zdarzenia niepożądane (26,1%), komercyjna dostępność kabazytakselu (18,6%), decyzja badacza (8,5%) lub inne powody (8,6%).

Działania toksyczne  $\geq 3$  stopnia, związane lub nie z kabazytaksem raportowano u 47% mężczyzn w wieku  $< 70$  lat, 50% mężczyzn w wieku 70-74 lat i 56,6% mężczyzn w wieku  $\geq 75$  lat. 16 (2,1% pacjentów) doświadczyło zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z kabazytaksem, które doprowadziły do zgonu.

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs) raportowano u 661 (88,6%) pacjentów). Do najczęściej występujących TEAEs należały: biegunka (35%, zmęczenie (25%), nudności (22%), niedokrwistość (22%) i neutropenia (20%). Zdarzenia  $\geq 3$  stopnia były głównie natury hematologicznej (neutropenia 17%, leukopenia 7%, neutropenia z gorączką 5% i niedokrwistość 5%) – patrz tabela poniżej.

**Autorzy publikacji Heidenreich 2014 zwracają uwagę na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych w programie EAP + CUP w Europie w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach oraz programem skierowanym do lekarzy i pielęgniarek proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytaksem.**

Liczba cykli kabazytakselu, zmniejszenie dawki z jakiegokolwiek powodu, opóźnienia w podaniu kolejnych dawek leku prawdopodobnie związane ze zdarzeniami niepożadanymi, które wystąpiły podczas leczenia kabazytaksem oraz tolerancja na lek były zbliżone w trzech analizowanych grupach wiekowych. Profilaktyka przy użyciu czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytarnych (G-CSF) była bardziej powszechna u chorych  $\geq 70$  r.ż.

Podsumowując, wyniki programu dla dużej kohorty chorych w Europie z mCRPC sugerują, że kabazytaksel wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa w codziennej praktyce klinicznej, w tym u pacjentów w wieku  $\geq 75$  r.ż. Profilaktyczne stosowanie G-CSF, w szczególności w cyklu 1. i u chorych w wieku  $\geq 75$  r.ż. jest ważne i polepsza tolerancję u starszych osób leczonych kabazytaksem.

**Tab. 54 Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia – EAP + CUP – wyniki europejskie.**

| Zdarzenia niepożądane        | Łącznie (N=746) |            |
|------------------------------|-----------------|------------|
|                              | Ogółem          | ≥3 stopnia |
| <b>hematologiczne (%)</b>    |                 |            |
| Neutropenia                  | 19,8            | 17         |
| niedokrwistość               | 21,6            | 4,7        |
| Leukopenia                   | 10,6            | 7,4        |
| neutropenia z gorączką       | 5,5             | 5,4        |
| małopłytkowość               | 4,7             | 1,1        |
| neutropenia z posocznicą     | 1,3             | 1,3        |
| <b>niehematologiczne (%)</b> |                 |            |
| biegunka                     | 34,6            | 2,8        |
| zmęczenie                    | 25,2            | 4,2        |
| astenia                      | 16,9            | 2,9        |
| nudności                     | 22,1            | 0,8        |
| zmniejszenie apetytu         | 13,5            | 0,8        |
| wymioty                      | 15,1            | 1,2        |
| zaparcie                     | 12,9            | 0,1        |
| zakażenie dróg moczowych     | 7,5             | 1,7        |
| zaburzenia smaku             | 5,8             | 0,1        |
| krwiomocz                    | 7,5             | 1,2        |
| ból pleców                   | 7,6             | 0,8        |
| obrzęki obwodowe             | 2,9             | 0          |
| ból kości                    | 7,4             | 1,1        |
| duszność                     | 5               | 0,9        |
| łysienie                     | 3,4             | 0,1        |
| neuropatia obwodowa          | 4,4             | 0,1        |
| choroby paznokci             | 1,2             | 0          |

### 9.1.2 EAP – wyniki globalne

Wyniki globalne zakończonego programu typu *early access* (EAP) – badania NCT01254279 – dostępne w rejestrze badań klinicznych Clinicaltrialsregister.eu (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/results>; dostęp 19.03.2018 r.). Dostępne są również dane opublikowane dla mniejszej liczby chorych z różnych państw (patrz rozdz. 15.7.1).

Badanie NCT01254279 to interwencyjne, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne mające na celu zapewnienie wczesnego dostępu do CAB u chorych z mCRPC leczonych wcześniej schematem opartym na DOC i udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania CAB u tych chorych. Badanie przeprowadzono w 29 krajach i włączono łącznie 981 chorych pomiędzy 20.12.2010 r. a 27.09.2013 r. W badaniu wszyscy chorzy leczeni byli CAB (w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> co 21 dni w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg/d) aż do wystąpienia progresji, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji badacza.

Przerwanie leczenia nastąpiło u: 457 chorych z powodu progresji choroby, 254 chorych z powodu ZN, 159 chorych z powodu decyzji lekarza/badacza, 4 chorych z powodu dostępności CAB w sprzedaży w danym kraju i 107 chorych z innych przyczyn. 683 (70%) z 981 chorych miało  $\geq 65$  r.ż., a średnia arytmetyczna wieku wyniosła 68,2 roku (odchylenie standardowe 7,7 roku).

Wyniki bezpieczeństwa dla 981 chorych włączonych do programu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 55 Zdarzenia niepożądane – EAP – wyniki globalne.**

| Zdarzenia niepożądane                      | N=981      |
|--|------------|
| TEAE łącznie                               | 934 (95,2) |
| TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem   | 846 (86,2) |
| Ciężkie TEAE                               | 400 (40,8) |
| TEAE prowadzące do zgonu                   | 65 (6,6)   |
| TEAE prowadzące do przerwania leczenia     | 253 (25,8) |
| Liczba zgonów (z jakiegokolwiek przyczyny) | 216 (22,0) |

Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs).

## 9.2 Wpływ stosowania kabazytakselu na jakość życia

Do analizy jakości życia zakwalifikowano 2 publikacje przedstawiające wyniki programu typu *early access* (EAP) – badania NCT01254279 – w Wielkiej Brytanii (Bahl 2015) i w Australii (Parente 2017).

### 9.2.1 EAP Wielka Brytania

Program wczesnego dostępu do leczenia (*Early Access Programme*, EAP; badanie NCT01254279, Bahl 2015) był częścią międzynarodowego badania IIIB/IV fazy, którego celem było zebranie dalszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu u pacjentów z mCRPC po nieskuteczności terapii docetakselem

Do badania włączano chorych z mCRPC po progresji choroby, która nastąpiła podczas leczenia docetakselem lub po nim. Do innych kryteriów włączenia do badania należał stan sprawności wg ECOG 0-2, oczekiwana długość życia  $\geq 3$  mies. i odpowiednie czynności szpiku, nerek oraz wątroby. Kryteria wykluczenia pokrywały się z kryteriami zastosowanymi w badaniu TROPIC.

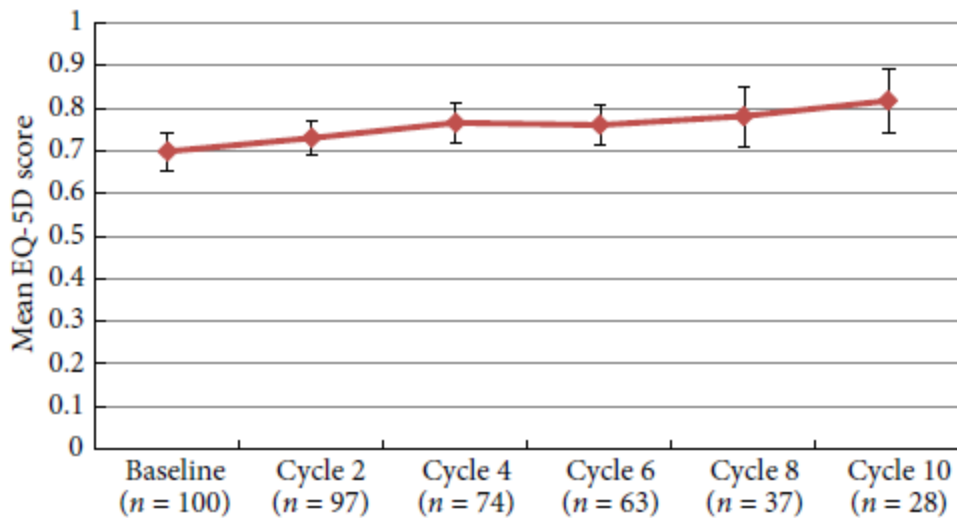
Pacjenci otrzymywali kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie w połączeniu z prednizolonem 10 mg dziennie. Planowana maksymalna liczba długość leczenia wynosiła 10 cykli kabazytakselu, jednak w dozwolone było kontynuowanie leczenia w przypadku dalszych korzyści klinicznych.

U pacjentów wysokiego ryzyka zalecane było stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*). U pozostałych pacjentów stosowania G-CSF było dozwolone, ale nieobowiązkowe.

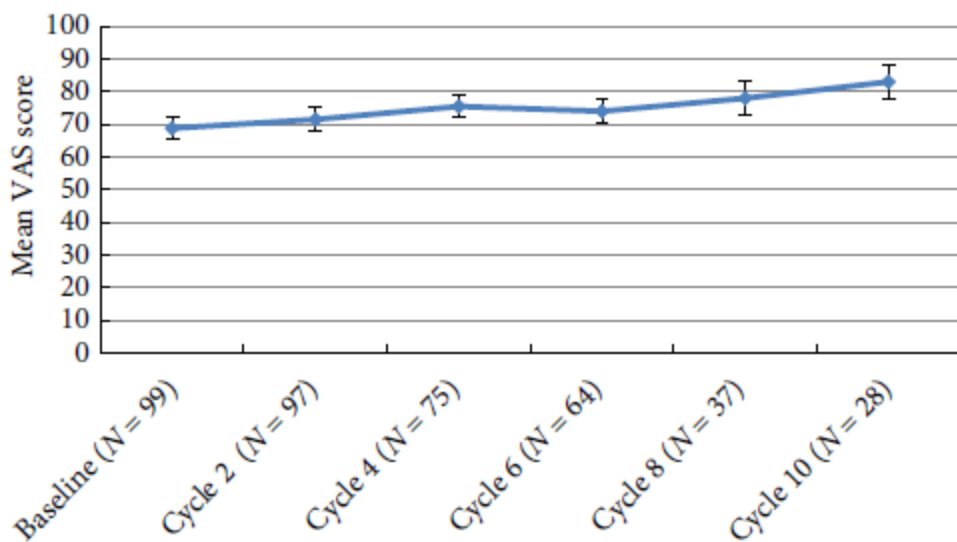
Do badania włączono 112 pacjentów z 12 ośrodków w Wielkiej Brytanii (mediana wieku pacjentów: 67,0 lat; mediana czasu od pierwszej diagnozy do włączenia do badania: 54,6 mies.; mediana czasu od diagnozy mCRPC do włączenia do badania: 20,65 mies.). Mediana przyjętych dawek kabazytakselu wyniosła 6 (IQR 3-10). 34 (30,4%)/112 pacjentów przyjęło  $\geq 10$  dawek docetakselu. Średnia intensywność dawkowania (dawka planowana: dawka stosowana) była wysoka - 97,82%. Profilaktykę G-CSF stosowano u 89 (79,5%)/112 pacjentów od cyklu 1 i u kolejnych 6 pacjentów (5,3%) w następnych cyklach (łącznie 84,8%).

Średnie wyniki dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L były stabilne z trendem rosnącym wraz z kolejnymi cyklami w badaniu. Podobny trend zaobserwowano odnośnie jakości życia mierzonej w skali VAS - patrz wykresy poniżej.

Ryc. 34. Średnie wyniki EQ 5D-3L podczas badania EAP Wielka Brytania.



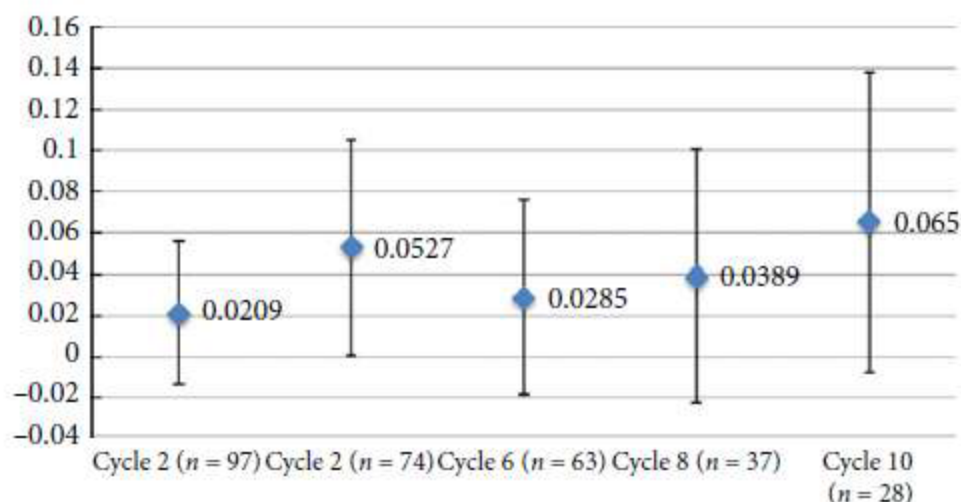
Ryc. 35. Średnie wyniki QoL VAS podczas badania EAP Wielka Brytania.



Analiza porównawcza pomiędzy każdym z punktów oceny jakości życia wg EQ-5D-3L a wartością początkową dla każdego pacjenta, wskazuje na trend w kierunku poprawy jakości życia (nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej). Największą zmianę odnotowana w cyklu 10 stosowania kabazytakselu (średnia zmiana +0,065, N=28) - patrz wykres poniżej.



Ryc. 36. Średnie zmiany wyników EQ-5D-3L w porównaniu z wartościami początkowymi u pacjentów w badaniu EAP Wielka Brytania.



Słupki błędów reprezentują przedziały 95%CI. Największą poprawę odnotowano w cyklu 10.

Podczas badania zwiększeniu uległ również odsetek chorych raportujących brak bólu (główny objaw u chorych z mCRPC) z 22,3% na początku badania do 57,1% w cyklu 10. Kilku pacjentów raportowało silny ból (EQ-5D-3L) w każdym etapie badania, ale przed cyklem 10 żaden z pacjentów nie raportował silnego bólu. Zaobserwowano, że u poszczególnych pacjentów częściej dochodziło do zmniejszania bólu (np. odpowiedź zmniejszała się z „ciężkiej” do „umiarkowanej”) niż do jego pogorszenia podczas trwania badania – patrz tabela poniżej.

Tab. 56. Wyniki dotyczące bólu według kwestionariusza EQ-5D – badanie EAP Wielka Brytania.

| Pacjenci (N)       | Poziom bólu |            |            |          | Poprawa, % (n)* | Pogorszenia, % (n)* |
|--------------------|-------------|------------|------------|----------|-----------------|---------------------|
|                    | Poziom 1†   | Poziom 2†  | Poziom 3†  |          |                 |                     |
| <b>Początek</b>    | 106         | 22,2% (22) | 73,7% (73) | 4,0% (4) | NA              | NA                  |
| <b>Cykl 2</b>      | 96          | 31,3% (30) | 67,7% (65) | 1,0% (1) | 17,8% (16)      | 8,8% (3)            |
| <b>Cykl 4</b>      | 74          | 51,4% (38) | 47,3% (35) | 1,4% (1) | 35,7% (25)      | 5,7% (4)            |
| <b>Cykl 6</b>      | 62          | 41,9% (26) | 56,5% (35) | 1,6% (1) | 29,3% (17)      | 12,1% (7)           |
| <b>Cykl 8</b>      | 37          | 45,9% (17) | 51,4% (19) | 2,7% (1) | 23,5% (8)       | 8,8% (3)            |
| <b>Cykl 10</b>     | 28          | 57,1% (16) | 42,9% (12) | 0,0% (0) | 38,5% (10)      | 3,8% (1)            |
| <b>Po leczeniu</b> | 64          | 31,3% (20) | 64,1% (41) | 4,7% (3) | 28,3% (17)      | 8,3% (5)            |

\*Odsetek pacjentów, u których poziom bólu zmniejszył się lub zwiększył względem wartości początkowej zgodnie z EQ-5D. †Poziom 1 - brak bólu lub dyskomfortu; poziom 2 - umiarkowany ból lub dyskomfort; poziom 3 - silny ból lub dyskomfort.

Podsumowując w badaniu obserwowano trend wzrastający w odniesieniu do oceny bólu w skali VAS i EQ-5D-3L podczas trwania badania.

### 9.2.2 EAP Australia

W publikacji Parente 2017 raportowano również wyniki programu wczesnego dostępu do leczenia (*Early Access Programme, EAP*; badanie NCT01254279), ale dla podgrupy chorych z Australii. W publikacji raportowano wyniki oceny jakości życia i bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu u pacjentów z mCRPC po nieskuteczności terapii docetakselem.

Do badania włączano dorosłych ( $\geq 18$  r.ż.) chorych z mCRPC po progresji choroby, która nastąpiła podczas leczenia docetakselem lub po nim. Do innych kryteriów włączenia do badania należał stan sprawności wg ECOG 0-2, oczekiwana długość życia  $\geq 3$  mies. i odpowiednie czynności szpiku, nerek oraz wątroby.

Pacjenci otrzymywali kabazytaksel w dawce  $25 \text{ mg/m}^2$  co 3 tygodnie w połączeniu z prednizolonem 10 mg dziennie. Planowana maksymalna liczba długość leczenia wynosiła 10 cykli kabazytakselu, jednak w dozwolone było kontynuowanie leczenia w przypadku dalszych korzyści klinicznych.

U pacjentów wysokiego ryzyka zalecane było stosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, ang. *granulocyte colony-stimulating factor*). U pozostałych pacjentów stosowania G-CSF było dozwolone, ale nieobowiązkowe.

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza *Australian Quality of Life* obejmującego 8 domen (AQoL-8D). Wyniki przedstawiono dla ogólnej oceny użyteczności, oceny fizycznej i psychicznej oraz poszczególnych domen (życie samodzielne, szczęście, zdrowie psychiczne, radzenie sobie, związki, poczucie własnej wartości, ból i zmysły; nie podano bardziej szczegółowych informacji o zastosowanym kwestionariuszu).

104 pacjentów z 18 ośrodków w Australii (mediana wieku pacjentów: 70 lat; 92,3% chorych miało ECOG 0-1) włączonych do EAP ukończyło co najmniej 1 kwestionariusz AQoL-8D. Mediana otrzymanych cykli CAB wyniosła 6 (30,8% chorych otrzymało zalecanych 10 cykli CAB, a 21,2%  $>10$  cykli). Średnia względna intensywność dawkowania wyniosła 98,45%. Opóźnienia w podaniu leku nastąpiły u 45,2%, a zmniejszenie dawki u 22,1% chorych. 63 (60,6%) otrzymało profilaktycznie G-CSF (u 49 chorych od cyklu 1 i u 14 w kolejnych cyklach).

Wyniki dotyczące oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQoL-8D pozostawały stabilne wraz z kolejnymi cyklami leczenia CAB - patrz tabele poniżej. Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla domeny bólu sugerowały początkową tendencję do poprawy bólu, która zmniejszyła się do końca leczenia (tj. wyniki były podobne do wartości wyjściowych).

Zgodnie z wynikami badania Parente 2017 jakość życia oceniona w australijskiej praktyce klinicznej u pacjentów kontynuujących leczenie bez progresji choroby pozostaje utrzymana i brak jest dowodów na to, że korzyści wynikające ze stosowania kabazytakselu mogą być przeważone przez niekorzystny wpływ na QoL.

**Tab. 57. Wyniki dotyczące oceny jakości życia według kwestionariusza AQoL-8D – badanie EAP Australia – średnia (SD).**

| Cykl               | n/N     | Całkowita ocena | Psychologiczna | Fizyczna    | Życie samodzielne | Szczęście   | Zdrowie psychiczne | Radzenie sobie | Związki     | Poczucie własnej wartości | Ból         | Zmysły      |
|--------------------|---------|-----------------|----------------|-------------|-------------------|-------------|--------------------|----------------|-------------|---------------------------|-------------|-------------|
| <b>Początek</b>    | 100/104 | 0,70 (0,21)     | 0,38 (0,18)    | 0,61 (0,20) | 0,72 (0,19)       | 0,76 (0,15) | 0,64 (0,14)        | 0,72 (0,14)    | 0,76 (0,14) | 0,78 (0,17)               | 0,75 (0,19) | 0,83 (0,15) |
| <b>Cykl 2</b>      | 86/96   | 0,73 (0,19)     | 0,40 (0,19)    | 0,65 (0,18) | 0,73 (0,18)       | 0,77 (0,14) | 0,67 (0,15)        | 0,72 (0,16)    | 0,74 (0,12) | 0,80 (0,15)               | 0,81 (0,17) | 0,85 (0,12) |
| <b>Cykl 4</b>      | 72/80   | 0,77 (0,17)     | 0,43 (0,19)    | 0,68 (0,17) | 0,74 (0,17)       | 0,78 (0,13) | 0,70 (0,14)        | 0,75 (0,14)    | 0,76 (0,13) | 0,82 (0,15)               | 0,84 (0,15) | 0,86 (0,12) |
| <b>Cykl 6</b>      | 59/63   | 0,76 (0,17)     | 0,42 (0,18)    | 0,66 (0,17) | 0,74 (0,18)       | 0,79 (0,13) | 0,69 (0,14)        | 0,75 (0,13)    | 0,75 (0,11) | 0,82 (0,14)               | 0,82 (0,16) | 0,87 (0,10) |
| <b>Cykl 10</b>     | 28/32   | 0,79 (0,17)     | 0,45 (0,18)    | 0,67 (0,19) | 0,75 (0,18)       | 0,84 (0,11) | 0,70 (0,14)        | 0,77 (0,14)    | 0,75 (0,12) | 0,83 (0,13)               | 0,80 (0,18) | 0,89 (0,10) |
| <b>Po leczeniu</b> | 50/50   | 0,68 (0,20)     | 0,35 (0,18)    | 0,59 (0,17) | 0,68 (0,19)       | 0,74 (0,18) | 0,63 (0,13)        | 0,67 (0,16)    | 0,73 (0,12) | 0,75 (0,17)               | 0,76 (0,20) | 0,85 (0,11) |

## 10 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa kabazytakselu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* — dostęp 24.07.2018 r.

### 10.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych<sup>31</sup> nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania kabazytakselu.

### 10.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków<sup>32</sup> nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla kabazytakselu. W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kabazytaksel.

Tab. 58. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kabazytaksel<sup>33</sup>

| Ro dzaj zdarzenia                             | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne | Łącznie |
|---|---|---|---------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego        | 659   | 4   | 663     |
| Zaburzenia serca                              | 68  | 2   | 70      |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne          | 1   | 0   | 1       |
| Zaburzenia ucha i błędnika                    | 6   | 0   | 6       |
| Zaburzenia endokrynologiczne                  | 5   | 1   | 6       |
| Zaburzenia oka                                | 9   | 5   | 14      |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                 | 264   | 10  | 274     |
| Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania | 439   | 28  | 467     |

| Rodzaj zdarzenia  | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne | Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne | Łącznie |
|---|---|---|---------|
| Zaburzenia wątroby                                      | 29  | 0   | 29      |
| Zaburzenia układu immunologicznego                      | 24  | 1   | 25      |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                      | 212   | 6   | 218     |
| Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami | 67  | 1   | 68      |
| Nieprawidłowe wyniki badań                              | 305   | 15  | 320     |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                     | 109   | 2   | 111     |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej       | 59  | 1   | 60      |
| Choroby nowotworowe                                     | 71  | 6   | 77      |
| Zaburzenia układu nerwowego                             | 129   | 8   | 137     |
| Ciąża, poród i okres okołoporodowy                      | 1   | 0   | 1       |
| Problemy związane z produktem                           | 3   | 0   | 3       |
| Zaburzenia psychiczne                                   | 23  | 2   | 25      |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego                     | 98  | 8   | 106     |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                  | 8   | 0   | 8       |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia   | 141   | 2   | 143     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                    | 48  | 3   | 51      |
| Sytuacje społeczne                                      | 5   | 0   | 5       |
| Zabiegi chirurgiczne i medyczne                         | 6   | 1   | 7       |
| Zaburzenia naczyniowe                                   | 73  | 1   | 74      |
| Łącznie   | 2 862   | 107   | 2 969   |

### 10.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków<sup>34</sup> znaleziono informację z 17 czerwca 2010 r. o 1 potencjalnej kwestii bezpieczeństwa zidentyfikowanej na podstawie zgłaszania zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu na temat zespołu lizy guza.

## 10.4 WHO Uppsala Monitoring Centre

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kabazytaksel odnalezione w bazie zdarzeń niepożądanych *WHO Uppsala Monitoring Centre*.

**Tab. 59. WHO Uppsala Monitoring Centre – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kabazytaksel.**<sup>35</sup>

| Ro dzaj z d arzenia                                     | Zgłoszona liczba wystąpień |
|---|----------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego                  | 1 275                      |
| Zaburzenia serca  | 96                         |
| Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne                    | 1                          |
| Zaburzenia ucha i błędnika                              | 8                          |
| Zaburzenia endokrynologiczne                            | 7                          |
| Zaburzenia oka  | 22                         |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                           | 572                        |
| Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania           | 587                        |
| Zaburzenia wątroby                                      | 37                         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                      | 39                         |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                      | 434                        |
| Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami | 104                        |
| Nieprawidłowe wyniki badań                              | 489                        |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                     | 178                        |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej       | 123                        |
| Choroby nowotworowe                                     | 69                         |
| Zaburzenia układu nerwowego                             | 200                        |
| Ciąża, poród i okres okołoporodowy                      | 1                          |
| Problemy związane z produktem                           | 2                          |
| Zaburzenia psychiczne                                   | 50                         |
| Zaburzenia nerek i układu moczowego                     | 178                        |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                  | 111                        |
| Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia   | 248                        |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                    | 73                         |
| Sytuacje społeczne                                      | 4                          |
| Zabiegi chirurgiczne i medyczne                         | 8                          |

---

| Rodzaj zdarzenia      | Zgłoszona liczba wystąpień |
|-----------------------|----------------------------|
| Zaburzenia naczyniowe | 116                        |
| Łącznie               | 5 032                      |



## 11 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją podczas terapii docetakselem lub po niej w porównaniu z refundowanymi opcjami alternatywnymi, tj. abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223. Analizowana populacja odpowiada populacji chorych objętej wnioskowanym programem terapeutycznym „Kabazytaksel (preparat Jevtana®) w leczeniu pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel”.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań umożliwiających porównanie pośrednie kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223. Jedyne dane dotyczące docelowej populacji pochodzą z randomizowanego badania klinicznego TROPIC i dotyczą porównania kabazytakselu z mitoksantronem (oba leki w skojarzeniu z prednizonem).

Badanie TROPIC zakwalifikowane do przeglądu systematycznego skuteczności klinicznej kabazytakselu w leczeniu hormonoopornego raka gruczołu krokowego u chorych opornych na wcześniejsze leczenie docetakselem charakteryzowało się umiarkowanie wysoką jakością. Badanie zostało ocenione na 3 pkt. W skali Jadad otrzymane za randomizację chorych i jej opis oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Krytyczna ocena badania wynika z braku zaślepienia badania. Należy jednak zaznaczyć, że brak zaślepienia wydaje się nie mieć istotnego wpływu przy obiektywnej ocenie twardych punktów końcowych (przeżycie całkowite jako pierwszorzędowy punkt końcowy) i parametrów laboratoryjnych (tj. stężenie PSA),<sup>11</sup> na których ocenę i raportowanie pacjenci nie mają wpływu. Za podwyższeniem jakości przemawia liczna w kontekście schorzenia onkologicznego analizowana populacja chorych. Zgodnie z oceną Cochrane badanie TROPIC charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Badanie TROPIC miało charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy (146 ośrodków w 26 państwach) i dotyczyło dużej liczebności populacji (N=755 - całkowita populacja chorych z badania TROPIC).

Badanie ukończyło jedynie 12,2% chorych leczonych mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem i 27,8% chorych leczonych kabazytakselem w skojarzeniu z prednizonem, a najczęstszą przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (brak danych w odniesieniu do docelowej populacji chorych). Tak duży odsetek chorych może być spowodowany zaawansowaniem choroby i stanem zdrowia pacjentów biorących udział w badaniu. Chorzy leczeni kabazytakselem otrzymali więcej cykli leczenia niż chorzy

---

<sup>11</sup> Czas do wystąpienia progresji PSA stanowi składową przeżycia wolnego od progresji choroby.

leczeni mitoksantronem (odpowiednio mediana cykli wyniosła 6 i 4 - wyniki dla całkowitej populacji chorych z badania TROPIC).

Chorym podawano do 10 cykli terapii (aby zminimalizować ryzyko kardi toksyczności związanej z leczeniem mitoksantronem). Mediana leczenia w przypadku całkowitej populacji w badaniu TROPIC wyniosła 6 cykli dla kabazytakselu (4,1 m-ca) i 4 cykle dla mitoksantronu (2,8 m-ca). Przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano od momentu randomizacji chorych do momentu wystąpienia: progresji nowotworu (RECIST), progresji PSA, progresji bólu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

W przypadku oceny efektywności praktycznej kabazytakselu, ocenę oparto na 11 badaniach. Większość z włączonych badań to badania retrospektywne wielośrodkowe z różną (4,4-14,3 m-ca) lub nieznaną długością obserwacji. Dotyczą chorych z mCRPC leczonych wcześniej DOC (nie zawsze dostępna jest informacja na temat progresji w trakcie/po leczeniu DOC). W części badań brak jest danych na temat dawki CAB oraz stosowania PRE - założono, że stosowano CAB zgodnie z ChPL. Żadne z włączonych badań nie analizowało jednocześnie wszystkich wybranych do analizy punktów końcowych, tj. przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, jakość życia i bezpieczeństwo (w postaci zbiorczych punktów końcowych).

Mając na uwadze podnoszone w rekomendacji Prezesa AOTMiT uwagi dotyczące bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu oraz brak oceny jakości życia w badaniu rejestracyjnych TROPIC, poszukiwano dodatkowych dowodów naukowych dotyczących wpływu stosowania kabazytakselu specyficznym na jakość życia oraz bezpieczeństwo stosowania kabazytakselu w populacji chorych z mCRPC. W celu zaprezentowania dowodów wysokiej jakości, do analizy włączono badania przeprowadzone na dużej liczbie chorych (tj. min 500 w przypadku oceny bezpieczeństwa kabazytakselu i min 100 w przypadku oceny jakości życia kabazytakselu). Kryteria włączenia do analizy spełniły dla oceny jakości życia 2 publikacje (Bahl 2015 i Parente 2017), dla oceny bezpieczeństwa 1 publikacja i wyniki badania dostępne w rejestrze badań klinicznych Clinicaltrialsregister.eu (Heidenreich 2014 i NCT01254279 - ograniczeniem tego ostatniego jest brak publikacji pełnotekstowej). Żadne z odnalezionych badań nie pozwoliło na porównanie jakości życia kabazytakselu z mitoksantronem, abirateronem, enzalutamidem, radem lub jakimkolwiek innym komparatorem.

Ze względu na brak badań bezpośrednich porównujących stosowanie abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 z mitoksantronem nie można w jednoznaczny sposób porównać skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223, co stanowi podstawowe ograniczenie w kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego.

Do podstawowych różnic cechujących powyższe badania, nie pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223, należą:

- **komparator** (mitoksantron dla CAB, placebo dla ABI/ENZ/RAD);
- ograniczenie długości podawania -CAB do 10 cykli, RAD do 6 cykli (w przypadku ABI i ENZ nie podano konkretnej maksymalnej długości leczenia - leczenie ABI w badaniu miało być kontynuowane aż do progresji choroby [udokumentowanej w oparciu o stężenie PSA, obrazowanie radiograficzne i wyniki kliniczne], a leczenie ENZ do potwierdzenia progresji radiograficznej wymagającej rozpoczęcia kolejnego leczenia systemowego);
- różnice w stopniu oporności na wcześniejsze leczenie docetakselem (odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie docetakselem z powodu progresji w grupie interwencji, w badaniu TROPIC wyniósł 63%, a w badaniu COU-AA-301 45%);
- różnice w zakresie intensywności wcześniejszego leczenia (w badaniach TROPIC i AFFIRM część pacjentów [odpowiednio 6,0% i 3,1%] przyjmowała przed włączeniem do badania >2 linie chemioterapii, natomiast w badaniu COU-AA-301 uczestniczyli jedynie pacjenci, którzy otrzymywali 1 lub 2 linie wcześniejszej chemioterapii);<sup>28</sup> co więcej, badanie ALSYMPCA dość istotnie różniło się od pozostałych pod względem kryteriów włączenia - włączono do niego chorych leczonych docetakselem (57%) i nieleczonych wcześniej DOC (43%, chorzy w stanie zdrowia niepozwalającym na leczenie DOC lub w przypadku braku dostępności DOC);
- przyjmowanie dodatkowo różnych leków (w badaniach TROPIC i COU-AA-301 wszyscy chorzy dodatkowo otrzymywali leczenie prednizonem, a w badaniu AFFIRM dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów; w badaniu ALSYMPCA w obu ramionach przyjmowano najlepsze leczenie wspomagające zdefiniowane jako opieka rutynowa w każdym z ośrodków [np. napromienianie miejscowe wiązką zewnętrzną, glikosteroidy, antyandrogeny, ketokonazol lub estrogeny]);
- różne mediany czasu obserwacji w badaniach (TROPIC: 12,8 i 25,5 mies., COU-AA-301: 14,4 mies., AFFIRM: 12,8 i 20,2 mies., ALSYMPCA nie podano);
- różne mediany czasu leczenia w grupie interwencji (TROPIC: 18 tyg., COU-AA-301: 33 tyg., AFFIRM: 32 tyg., ALSYMPCA 24 tyg.);
- **różne definicje PFS w badaniach:**
  - W przypadku abirateronu, progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym  $\geq 2$  nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu tuż po rozpoczęciu terapii (z ang. *tumor flare*).
  - W przypadku oceny PFS dla enzalutamidu progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym  $\geq 2$  nowe zmiany i zgon z jakiegokolwiek przyczyny.
  - W badaniu ALSYMPCA nie analizowano PFS.

- o W przypadku kabazytakselu, w badaniu TROPIC **przeżycie wolne od progresji było złożonym punktem końcowym**, obejmującym kilka definicji progresji (na PFS składały się: progresja nowotworu, progresja PSA, progresja bólu lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; patrz rozdz. 5.2). W związku z tym, że definicja PFS w badaniu TROPIC była najszersza, w pozostałych badaniach dużo łatwiej osiągnąć dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby. Złożona definicja PFS obejmowała m.in. definicję opartą na kryteriach RECIST, która była więc najbliższa definicji w badaniu oceniającym pozostałe leki.

Ze względu na heterogeniczność badań wszelkie próby ich porównania powinny być interpretowane z ostrożnością a całościowa ocena skuteczności kabazytakselu powinna być również oparta na dowodach efektywności praktycznej. W niniejszej analizie przedstawiono zestawienie wyników badań RCT dla kabazytakselu (TROPIC), abirateronu (COU-AA-301), enzalutamidu (AFFIRM) i dichlorku radu Ra-223 (ALSYMPCA).

Włączone do raportu opracowania wtórne dotyczyły jedynie badań RCT, z wyjątkiem opracowania Summers 2017, który dotyczył również badań bez randomizacji (wyniki dla badań z randomizacją i bez randomizacji przedstawiono osobno). W większości z włączonych opracowań wtórnych nie przeprowadzono porównania pośredniego kabazytakselu z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 (lub wykonana metaanaliza opierała się również na badaniach niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy), a jedynie zestawiono wyniki z włączonych badań, pokrywających się z tymi w niniejszej analizie. Jedynie w dwóch opracowaniach wtórnych przeprowadzono porównanie pośrednie CAB z ABI/ENZ/RAD w oparciu o badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (TROPIC/COU-AA-301/AFFIRM/ALSYMPCA) - Fryzek 2018 i Tassinari 2018. Do ograniczeń porównań należała heterogeniczność porównywanych badań pierwotnych (metodologiczna i kliniczna, w tym brak wspólnego komparatora i różnice w definicji punktów końcowych) i ich mała liczba.

## 12 Dyskusja

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa (badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla kabazytakselu) w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* – data odcięcia 24 lipca 2018 r. oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel ze zdefiniowanymi komparatorami, poszukiwano również dowodów naukowych (badań RCT) dla abirateronu, enzalutamidu i radu w docelowej populacji (w bazach MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library*; data odcięcia 24 lipca 2018 r.) pozwalających na porównanie tych leków z kabazytakselem (zestawienie wyników z badań). Jakość badań RCT oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, badań nierandomizowanych za pomocą skali NICE lub NOS, a opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Do analizy włączono badania pierwotne i wtórne oceniające skuteczność kliniczną i praktyczną kabazytakselu w leczeniu mCRPC z progresją choroby podczas terapii docetakselem lub po niej. Uwzględniono również badania pierwotne oceniające skuteczność kliniczną ABI, ENZ i RAD. Ze względu na odmienny komparator w badaniu RCT dla kabazytakselu (mitoksantron) i w badaniach RCT dla ABI, ENZ, RAD (placebo) oraz heterogeniczność badań brak jest możliwości porównania tych leków.

Do dnia 24.07.2018 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem (N=755)

Siła dowodów płynących z przeglądu randomizowanych badań pierwotnych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego jest umiarkowanie wysoka w przypadku porównania kabazytakselu z mitoksantronem w docelowej populacji chorych (3 pkt w skali Jadad). Zgodnie z oceną Cochrane badanie TROPIC charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Poniżej odniesiono się do wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa kabazytakselu w porównaniu z mitoksantronem w docelowej populacji. Nie odnaleziono badań dla abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 umożliwiających porównanie pośrednie — odnalezione badania różnią się przede wszystkim komparatorem (MIT dla CAB, PLA dla pozostałych analizowanych interwencji), jak również innymi kwestiami (patrz rozdz. 7 i 11). W odnalezionych opracowaniach wtórnych, w których wykonano porównanie pośrednie tych leków pominięto kwestię tych różnic i wykonano porównanie pośrednie przy założeniu, że MIT odpowiada PLA, a do metaanaliz sieciowych włączono również badania niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

### *Kabazytaksel – skuteczność*

Kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawany co 3 tygodnie skutkuje dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu z mitoksantronem w dawce 12 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg. Ryzyko zgonu zmniejszyło się o 30% (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], p<0,0001; wyniki zaktualizowane HR=0,72 [0,61; 0,84], p<0,0001). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 15,1 miesiąca w grupie kabazytakselu i 12,7 miesiąca w grupie mitoksantronu. Przeżycie całkowite raportowane w badaniu TROPIC (15,1 mies.) mieści się w zakresie median OS z badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu (7-26 mies.).

Część zgonów w grupie leczonych kabazytakselem, które nastąpiły w wyniku neutropenii i jej klinicznych następstw oraz odwodnienia są potencjalnie możliwe do uniknięcia poprzez edukację pacjenta, dokładne monitorowanie rozwoju neutropenii, natychmiastowe zastosowanie odpowiedniego postępowania (jak nawodnienie, antybiotyki i/lub podanie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytarnych zgodnie z zaleceniami *American Society of Clinical Oncology*).<sup>36</sup>

Przeżycie wolne od progresji choroby również było istotnie statystycznie dłuższe u chorych leczonych kabazytakselem w porównaniu z mitoksantronem (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001), a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 2,8 miesiąca w grupie kabazytakselu i 1,4 miesiąca w grupie mitoksantronu. Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu mieściła się w zakresie od 5,2 do 9,1 mies., a więc była większa niż w TROPIC.

Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano w badaniu TROPIC jako czas między randomizacją, a wystąpieniem jednego z następujących zdarzeń: progresji nowotworu, PSA lub bólu, lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ograniczenie przy takim punkcie końcowym jak progresja nowotworu może stanowić wielkość odsetka chorych z chorobą niemożliwą do zmierzenia.

W badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu wykazano stabilność (badanie QoLiTime) a nawet poprawę (badanie SEQOND) jakości życia chorych leczonych CAB.

### *Kabazytaksel – bezpieczeństwo*

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w grupie chorych leczonych CAB istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonych MIT raportowano występowanie zgonów (RR=0,83 [95%CI: 0,75; 0,91], p=0,0002; RD=-0,13 [95%CI: -0,20; -0,06], p=0,0001, NNH=na), w tym zgonów w ciągu >30 dni od podania ostatniej dawki leku.

Zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia

raportowano z większą częstością w grupie chorych leczonych kabazytakselem niż w grupie leczonych mitoksantronem.

Hematologiczne zdarzenia niepożądane raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie kabazytakselu (poza trombocytopenię 3. lub 4. stopnia, którą raportowano z mniejszą częstością w grupie leczonych mitoksantronem: RR=2,50 [95%CI: 0,98; 6,37], p=0,055; RD=0,02 [95%CI: 0,0005; 0,05], p=0,046, NNH=42 [95%CI: 21; 2 184]).<sup>27</sup> Należy jednak podkreślić, że przed randomizacją do badania wszyscy pacjenci otrzymali leczenie przeciwnowotworowe w postaci chemioterapii i/lub radioterapii, co mogło doprowadzić do zmniejszenia rezerw szpiku kostnego i wzrostu ryzyka mielosupresji kolejnego leczenia – kabazytakselu i mitoksantronu. Co więcej, w odniesieniu do bezpieczeństwa, badanie TROPIC nie miało na celu wykrycia różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.<sup>37</sup>

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, do najpowszechniejszych działań niepożądanych ( $\geq 10\%$ ) we wszystkich stopniach ciężkości występujących w trakcie podawania preparatu należą: neutropenia, anemia, leukopenia, trombocytopenia, biegunka, zmęczenie, nudności, wymioty, zaparcia, osłabienie, bóle brzucha, krwimocz, bóle pleców, anoreksja, neuropatia obwodowa, gorączka, duszność, zaburzenia smaku, kaszel, bóle stawów i łysienie. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych ( $\geq 5\%$ ) 3-4. stopnia u chorych leczonych kabazytakselem należą natomiast: neutropenia, leukopenia, anemia, gorączka neutropeniczna, biegunka, zmęczenie i osłabienie.

Ze względu na to, iż kryteria modyfikacji dawki i przerywania leczenia kabazytakselem w badaniu TROPIC były bardziej rygorystyczne niż w charakterystyce produktu leczniczego, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem kabazytakselem mogą być częściej obserwowane w praktyce klinicznej niż w badaniu TROPIC.<sup>37</sup>

Zgodnie z dodatkowymi dowodami naukowymi, w rutynowej praktyce klinicznej lub w ramach programów wczesnego dostępu do leku bezpieczeństwo dla kabazytakselu było zbliżone lub lepsze od obserwowanego w badaniu TROPIC (patrz rozdz. 8.1 i 9.1).

Negatywne skutki neutropenii i biegunki mogą być zminimalizowane poprzez odpowiednie leczenie zdarzeń niepożądanych.<sup>38</sup> W badaniu TROPIC większość zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem miała miejsce na początku fazy rekrutacji i była związana z brakiem aktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych.<sup>39</sup> Zgodnie z wynikami z badania TROPIC ograniczonymi do ośrodków we Francji, aktywne leczenie zdarzeń niepożądanych było związane z niższym odsetkiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu kabazytakselu w porównaniu do ramienia kabazytakselu w całkowitej populacji badania TROPIC (odpowiednio 11% vs 18%) oraz z brakiem zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych, co skutkowało poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z mitoksantronem.<sup>40</sup>

Najbardziej wiarygodne, opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, wyniki europejskie (N=746) programów CUP i EAP (patrz rozdz. 9.1) wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programie EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, programem skierowanym do lekarzy i pielęgniarek proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytaksem oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP (w badaniu TROPIC stosowanie G-CSF jako profilaktyki było niedozwolone podczas pierwszego cyklu, G-CSF można było zastosować jedynie według uznania lekarza po pierwszym wystąpieniu neutropenii trwającej 7 dni lub dłużej lub neutropenii powikłanej gorączką lub infekcją). Z kolei wyniki globalne (N=981) programów wczesnego dostępu (EAP) wskazują na zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) łącznie w porównaniu z badaniem TROPIC, jednakże ograniczeniem tych dowodów jest brak publikacji pełnotekstowej i szczegółowych danych o badaniu (m.in. brak szczegółowej charakterystyki populacji oraz mediany obserwacji).

Nie odnaleziono dodatkowych raportów, komunikatów czy analiz na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, Europejskiej Agencji Leków oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnoszących się do bezpieczeństwa kabazytakselu. Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków znaleziono informację z 17 czerwca 2010 r. o 1 potencjalnej kwestii bezpieczeństwa zidentyfikowanej na podstawie zgłoszenia zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu do obrotu na temat zespołu lizy guza.

#### *Zestawienie wyników dla CAB, ABI, ENZ, RAD*

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących kabazytaksel z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223 w docelowej populacji chorych.

Ilościowe porównanie z abirateronem, enzalutamidem i dichlorkiem radu Ra-223 we wnioskowanej populacji nie jest możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach dla tych leków oraz różnice metodologiczne pomiędzy badaniami, a próby porównania jakościowego są obciążone istotnymi ograniczeniami. W związku z powyższym przedstawiono zestawienie wyników (w formie tabelarycznej i opisowej, patrz rozdz. 7) badań RCT.

Wyniki odnalezionych badań RCT wskazują, że **stosowanie CAB u pacjentów w II linii leczenia mCRPC wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych** w porównaniu z mitoksantronem. Stosowanie ABI i ENZ u pacjentów w II linii leczenia mCRPC również wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych, ale w porównaniu z placebo, tj. z brakiem leczenia. W przypadku RAD dla



podgrupy chorych leczonych wcześniej DOC wykazano korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (brak innych punktów oceny skuteczności w tej podgrupie chorych dla RAD). Akceptując ograniczenia porównania badań między sobą (istotne różnice w projektach badań oraz włączanych do nich populacji pacjentów), wydaje się że nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą.

Porównanie pośrednie abirateronu z kabazytakselem przeprowadzono w ramach analiz złożonych do AOTMiT, dotyczących abirateronu w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel przez wspólne komparatory - mitoksantron podawany wraz z kortykosteroidem, oraz same kortykosteroidy, z uwzględnieniem wartości ryzyka względnego wraz z przedziałami ufności z włączonych badań klinicznych z zastosowaniem złożonej metaanalizy sieciowej. Wykorzystując hazardy względne wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym, przedstawione w analizowanych publikacjach, oszacowano ten parametr dla porównania abirateronu z kabazytakselem: HR=1,05 [95%CI: 0,77; 1,38]. W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę, w której do modelu użyto danych opublikowanych w postaci pełnych tekstów (tzn. nie korzystano z najbardziej aktualnych wyników przedstawionych w doniesieniach konferencyjnych). W porównaniu do głównej analizy, wynik uzyskany w ramach analizy wrażliwości wskazywał na nieco mniejsze ryzyko występowania zgonu w danym punkcie czasowym, HR=0,96 [95% CI: 0,70; 1,29], ale podobnie jak w głównej analizie wynik nie był istotny statystycznie, więc **analiza potwierdziła wnioskowanie o braku istotnych różnic pomiędzy analizowanymi lekami**. Mediana okresu obserwacji w badaniach wyniosła 12,8 miesięcy. Mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 5,6 vs 3,6 miesięcy dla abirateronu w skojarzeniu z kortykosteroidami vs kortykosteroidy oraz 8,8 vs 5,4 miesięcy dla kabazytakselu z kortykosteroidami vs mitoksantron z kortykosteroidami, przy czym mediana PFS była większa w przypadku kabazytakselu.

W dwóch opracowaniach wtórnych włączonych do analizy przeprowadzono porównanie pośrednie CAB z ABI/ENZ/RAD w oparciu o badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (TROPIC/COU-AA-301/AFFIRM/ALSYMPCA) - Fryzek 2018 i Tassinari 2018 (patrz rozdz. 4.1). **W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego w opracowaniach Fryzek 2018 i Tassinari 2018 analizowane terapie nie różniły się w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Dodatkowo wykazano brak istotnych różnic w PFS pomiędzy abirateronem i kabazytakselem w badaniu Fryzek 2018 i w czasie do progresji PSA pomiędzy kabazytakselem a abirateronem i dichlorkiem radu.** W opracowaniu wtórnym Tassinari 2018 wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że enzalutamid był istotnie lepszy niż octan abirateronu, kabazytaksel lub rad-223 w czasie do progresji PSA, jednakże zgodnie z opinią autorów opracowania wynik ten powinien być rozpatrywany jako mniej istotny w całościowej ocenie porównania pomiędzy terapiami a autorzy analizy podsumowują,

iż wydaje się, że nie ma znaczących różnic w skuteczności pomiędzy czterema analizowanymi terapiami. Autorzy opracowania zaznaczają również, że heterogeniczność metodologiczna i kliniczna pomiędzy włączonymi do metaanalizy badaniami wpływa na obniżenie wiarygodności wyników przeprowadzonego porównania. Co więcej, w opracowaniu Fryzek 2018 badanie AFFIRM dla enzalutamidu wykluczono z analizy PFS z powodu podejrzenia heterogeniczności. W przypadku analizy bezpieczeństwa, przeprowadzonej w opracowaniu Fryzek 2018, stosowanie kabazytakselu związane było z istotnie częstszym występowaniem niektórych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do abirateronu i enzalutamidu, jednakże autorzy analizy podkreślają, że wyniki dla zdarzeń niepożądanych należy interpretować ostrożnie, ponieważ wiele z nich było opartych na małych liczbach zdarzeń.

Leczenie kabazytakselom może stanowić potencjalną opcję terapeutyczną dla pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiła progresja podczas leczenia na bazie docetakselu lub po nim. Kabazytaksel jest technologią przedłużającym życie, choć ze względu na zidentyfikowane w badaniu TROPIC zdarzenia niepożądane ocena wpływu leku na jakość życia jest niejednoznaczna (patrz wyżej). Możliwość stosowania profilaktyki czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów, a przez to zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych wykazanych w obserwacji praktyki klinicznej powoduje, że korzyści ze stosowania kabazytakselu znacznie przewyższają ryzyko jego stosowania.

Zgodnie z opinią autorów publikacji Bahl 2015<sup>41</sup> (EAP Wielka Brytania), w związku z rosnącą liczbą nowych leków pozwalających na lepszą kontrolę choroby, długość życia u pacjentów z mCRPC powinna rosnąć. Zaawansowany rak prostaty jest obecnie uważany za chorobę przewlekłą i w związku z tym jakość życia staje się w tym wskazaniu coraz bardziej istotnym punktem końcowym w badaniach klinicznych. Odnalezione dowody naukowe dotyczące jakości życia wskazują na poprawę oceny jakości życia lub utrzymywanie się tej oceny na podobnym poziomie podczas przyjmowania kabazytakselu. Wskazuje się również na poprawę w zakresie odczuwania bólu u pacjentów stosujących kabazytaksel (patrz rozdz. 9.2 i 8.1). W związku z częstym występowaniem przerzutów do kości ból stanowi znaczący objaw mCRPC (78% pacjentów na początku badania EAP Wielka Brytania raportowało umiarkowany ból, silny ból lub dyskomfort). Narastający poziom bólu może prowadzić do występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym i konieczności dodatkowego leczenia. Pacjent doświadczający odpowiedzi na leczenie może uniknąć tych komplikacji i w efekcie doświadczyć dalszych korzyści związanych z poprawą jakości życia, poza tymi występującymi w okresie około-chemioterapeutycznym.

### 13 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Jedynym odnalezionym badaniem RCT dla kabazytakselu, badanie TROPIC (N=755) było randomizowanym badaniem klinicznym dotyczącym porównania kabazytakselu z mitoksantronem (oba leki w skojarzeniu z prednizonem) w populacji chorych z mCRPC leczonych wcześniej docetakselem. Mediana czasu obserwacji wynosiła 12,8 miesiąca.

Ocena **skuteczności** stosowania **kabazytakselu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem** w oparciu o randomizowane badanie kliniczne TROPIC wykazała:

- **ocena skuteczności:**
  - wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie CAB niż w grupie MIT:
    - odpowiadające **30% redukcji ryzyka względnego zgonu** (HR=0,70 [95%CI: 0,59; 0,83], p<0,0001);
    - wyniki zaktualizowane: **28% redukcja ryzyka względnego zgonu** (HR=0,72 [0,61; 0,84], p<0,0001);
  - mediana czasu przeżycia była większa w grupie CAB — wyniosła:
    - 15,1 miesiąca [95%CI: 14,1-16,3] w grupie leczonych CAB
    - i 12,7 miesiąca [95%CI: 11,6-13,7] miesiąca w grupie leczonych MIT;
  - wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie bez progresji choroby w grupie CAB niż w grupie MIT:
    - odpowiadające **26% redukcji ryzyka względnego progresji** (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001);
  - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była większa w grupie CAB — wyniosła:
    - 2,8 miesiąca w grupie CAB [95%CI: 2,4; 3,0]
    - i 1,4 miesiąca [95%CI: 1,4; 1,7] w grupie MIT (HR=0,74 [95%CI: 0,64; 0,86], p<0,0001);
  - wykazano również różnice istotne statystycznie na korzyść CAB w porównaniu z MIT w zakresie:
    - mediany czasu do progresji nowotworu odpowiadające **39% redukcji ryzyka względnego progresji nowotworu** (HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,76], p<0,0001);

- mediany czasu do progresji PSA odpowiadające 25% redukcji ryzyka względnego progresji PSA (HR=0,75 [95%CI: 0,63; 0,90], p=0,001),
  - odsetka odpowiedzi nowotworu (RR=3,27 [95%CI: 1,59; 6,73], p=0,001; RD=0,10 [95%CI: 0,04; 0,16], p=0,0005, NNT=10 [95%CI: 7; 23])
- i odsetka odpowiedzi w odniesieniu do stężenia PSA (RR=2,20 [95%CI: 1,68; 2,88], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,15; 0,28], p<0,00001, NNT=5 [95%CI: 4; 7]).

Ze względu na brak zidentyfikowanych badań dotyczących stosowania **kabazytakselu w porównaniu z abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu Ra-223** w docelowej populacji chorych, ani badań ze wspólnym komparatorem, nie jest możliwe przeprowadzenie ilościowego porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa z kabazytakselom, a próby porównania jakościowego są obciążone istotnymi ograniczeniami. W związku z powyższym przedstawiono zestawienie wyników (w formie tabelarycznej i opisowej) badań RCT:

- badanie TROPIC (kabazytaksel vs mitoksantron);
- badanie COU-AA-301 (abirateron vs placebo);
- badanie AFFIRM (enzalutamid vs placebo);
- badanie ALSYMPCA (dichlorek radu Ra-223 vs placebo; chorzy leczeni i nieleczeni wcześniej DOC).

**Tab. 60. Zestawienie wyników dla CAB, ABI, ENZ i RAD – przeżycie całkowite.**

| TROPIC (porównanie terapii aktywnej z innym leczeniem) | COU-AA-301 (porównanie terapii aktywnej z brakiem leczenia) | AFFIRM (porównanie terapii aktywnej z brakiem leczenia) | ALSYMPCA (porównanie terapii aktywnej z brakiem leczenia) |
|--|---|---|---|
| mediana obserwacji 12,8/25,5 mies.:                    | mediana obserwacji 12,8/20,2 mies.:                         | mediana obserwacji 14,4 mies.:                          | analiza przed crossover/w tym leczeni wcześniej DOC:      |
| CAB 15,1/bd mies. vs MIT 12,7/bd mies. (HR=0,70/0,72)  | ABI 14,8/15,8 mies. vs PLA 10,9/11,2 mies. (HR=0,65/0,74)   | ENZ 18,4 mies. vs PLA 13,6 mies. (HR=0,63)              | RAD 14,9/14,4 mies. vs PLA 11,3/11,3 mies. (HR=0,70/0,70) |

Wyniki odnalezionych badań RCT wskazują, że stosowanie CAB u pacjentów w II linii leczenia mCRPC wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z mitoksantronem – inną terapią możliwą do zastosowania w ocenianym

wskazaniu. Stosowanie ABI i ENZ u pacjentów w II linii leczenia mCRPC również wiąże się z istotnymi statystycznie korzyściami w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i innych drugorzędowych punktów końcowych, ale w porównaniu z placebo, tj. z brakiem leczenia. W przypadku RAD dla podgrupy chorych leczonych wcześniej DOC wykazano korzyść w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu z placebo (brak innych punktów oceny skuteczności w tej podgrupie chorych dla RAD). Biorąc pod uwagę ograniczenia porównania badań między sobą (istotne różnice w projektach badań oraz włączanych do nich populacji pacjentów), wydaje się że nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą.

### **Dodatkowe dowody dla kabazytakselu w odniesieniu do efektywności praktycznej:**

- efektywność praktyczna:
  - przeżycie całkowite raportowane w badaniu TROPIC (15,1 mies.) mieści się w zakresie median OS z badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu (7-26 mies.);
  - mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu mieściła się w zakresie od 5,2 do 9,1 mies., a więc była większa niż w TROPIC (2,8 mies.);
  - w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu wykazano stabilność (badanie QoLiTime) a nawet poprawę (badanie SEQOND) jakości życia chorych leczonych CAB;
  - w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przerwanie badania z powodu ZN raportowano jedynie u 4 (14%) chorych leczonych CAB w badaniu Kongsted 2016 (oraz u 14% spośród chorych, którzy nie ukończyli 4 cykli leczenia CAB w badaniu QoLiTime), a ZN prowadzące do zgonu u 2%-8% (badania Suner 2016 i QoLiTime); zgony w grupie CAB raportowano u 4%-26% (badanie Sonpavde 2015 i QoLiTime). ZN łącznie, niezależnie od stopnia ciężkości raportowano u 55% chorych w badaniu QoLiTime; ZN stopnia 3./4. łącznie raportowano u ok. 30% chorych w badaniach QoLiTime i Kongsted 2016 oraz ok. 50% w badaniu Stenner 2017.
- programy wczesnego dostępu do leku:
  - jakość życia:
    - w programie EAP w Wielkiej Brytanii analiza 112 pacjentów wykazała, że średnie wyniki dotyczące oceny jakości życia były stabilne z trendem rosnącym wraz z kolejnymi cyklami w badaniu; wskazano również na poprawę w zakresie odczuwania bólu u pacjentów stosujących CAB;

- W programie EAP w Australii analiza 104 pacjentów wykazała, że jakość życia oceniona w australijskiej praktyce klinicznej u pacjentów kontynuujących leczenie bez progresji choroby pozostaje stabilna wraz z kolejnymi cyklami leczenia kabazytakselem.

Ocena bezpieczeństwa stosowania kabazytaksełu wykazała:

- **ocena bezpieczeństwa stosowania kabazytaksełu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem** w oparciu o randomizowane badanie kliniczne TROPIC (**populacja chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku**):
  - w grupie chorych leczonych CAB istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie leczonych MIT raportowano występowanie:
    - zgonów (RR=0,83 [95%CI: 0,75; 0,91], p=0,0002; RD=-0,13 [95%CI: -0,20; -0,06], p=0,0001, NNH=na),
    - w tym zgonów w ciągu >30 dni od podania ostatniej dawki leku (RR=0,79 [95%CI: 0,70; 0,88], p<0,0001; RD=-0,15 [95%CI: -0,22; -0,09], p<0,0001, NNH=na);
  - zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia raportowano z większą częstością w grupie chorych leczonych CAB niż w grupie leczonych MIT, odpowiednio: RR=1,08 [95%CI: 1,04; 1,13], p=0,0003; RD=0,07 [95%CI: 0,03; 0,11], p=0,0002, NNH=14 [95%CI: 9; 30]; RR=1,46 [95%CI: 1,25; 1,70], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,25], p<0,00001, NNH=6 [95%CI: 4; 10]; RR=1,88 [95%CI: 1,49; 2,38], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,12; 0,25], p<0,00001, NNH=6 [95%CI: 5; 9] oraz RR=2,09 [95%CI: 1,41; 3,11], p=0,0003; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,14], p=0,0001, NNH=10 [95%CI: 7; 21];
  - neutropenię, neutropenię wymagającą interwencji medycznej, gorączkę neutropeniczną, leukopenię i anemię 3. lub 4. stopnia obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych CAB niż MIT, odpowiednio: RR=1,41 [95%CI: 1,28; 1,56], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,17; 0,30], p<0,00001, NNH=5 [95%CI: 4; 6]; RR=3,04 [95%CI: 2,00; 4,62], p<0,00001; RD=0,14 [95%CI: 0,09; 0,19], p<0,00001, NNH=7 [95%CI: 6; 11]; RR=5,60 [95%CI: 2,19; 14,34], p=0,0003; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,09], p<0,0001, NNH=17 [95%CI: 11; 31]; RR=1,61 [95%CI: 1,40; 1,85], p<0,00001; RD=0,26 [95%CI: 0,19; 0,33], p<0,00001, NNH=4 [95%CI: 4; 6] oraz RR=2,17 [95%CI: 1,26; 3,72], p=0,005; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,09], p=0,004, NNH=18 [95%CI: 11; 55];

- o trombocytopenię 3. lub 4. stopnia raportowano z mniejszą częstością w grupie leczonych MIT niż CAB - wynik osiągnął istotność statystyczną jedynie w odniesieniu do parametru RD;
  - o biegunka stopnia 3. lub 4. występowała istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych CAB niż MIT: RR=23,00 [95%CI: 3,12; 169,43], p=0,002; RD=0,06 [95%CI: 0,03; 0,08], p<0,00001, NNH=17 [95%CI: 12; 30];
  - o nudności, wymioty i ból brzucha stopnia 3. lub 4. raportowano rzadziej w grupie chorych leczonych MIT niż CAB, jednakże jedynie dla parametru RD wykazano istotność statystyczną wyników.
- **ocena bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu w programach wczesnego dostępu do leku**
    - o bezpieczeństwo:
      - opublikowane wyniki europejskie (N=746) programów wczesnego dostępu (EAP+CUP), w których brali udział pacjenci z mCRPC po nieskuteczności docetakselu, stosujący CAB w połączeniu z prednizonem/prednizolonem wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w porównaniu z badaniem TROPIC;
      - wyniki globalne (N=981; brak publikacji pełnotekstowej) programów wczesnego dostępu (EAP) wskazują na zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) łącznie w porównaniu z badaniem TROPIC;
  - **RCT vs programy wczesnego dostępu do leku :**
    - o Stosowanie kabazytakselu związane jest z występowaniem hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych. Należy jednak podkreślić, że dane z programów *compassionate-use programmes* (CUP) i *expanded-access programmes* (EAP) prowadzonych w populacjach o dużych liczebnościach wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programach EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, istnieniem programu proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytakselem skierowanego do lekarzy i pielęgniarek oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP. Co więcej, zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD zdarzenia niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka

chorych leczonych aktywnie (tj. u ponad 90% chorych leczonych CAB, ENZ i RAD, brak danych dla ABI).



## 14 Wnioski

Kabazytaksel jest lekiem, dla którego we wnioskowanym wskazaniu udowodniono skuteczność w randomizowanym badaniu klinicznym. Ponadto, skuteczność na podobnym poziomie została potwierdzona w badaniach efektywności praktycznej (przeżycie całkowite raportowane w badaniu RCT mieści się w zakresie median przeżycia całkowitego z badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu, a mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu była większa niż w badaniu RCT).

W populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją podczas albo po stosowaniu docetakselu, stosowanie kabazytakselu (dawka 25 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem 10 mg/dzień) związane jest z dłuższym przeżyciem całkowitym chorych w porównaniu ze stosowaniem mitoksantronu (dawka 12 mg/m<sup>2</sup> pc. co 3 tygodnie w skojarzeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem 10 mg/dzień). **Stosowanie kabazytakselu związane jest z ok. 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu i większą medianą przeżycia całkowitego (oraz przeżycia wolnego od progresji choroby) w porównaniu z mitoksantronem.**

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa w **grupie leczonych kabazytakselem obserwowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę zgonów niż w grupie chorych leczonych mitoksantronem**, a istotnie statystycznie więcej zdarzeń niepożądanych łącznie, w tym zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia. Równocześnie w grupie leczonych kabazytakselem obserwowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę zgonów niż w grupie chorych leczonych mitoksantronem. Należy jednak podkreślić, że dane z programów wczesnego dostępu do leku prowadzonych w populacjach o dużych liczebnościach wskazują na znacznie mniejsze częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń hematologicznych) w programach EAP + CUP w porównaniu z badaniem TROPIC. Fakt ten może być tłumaczony dużymi różnicami w obu badaniach, istnieniem programu proaktywnego leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z kabazytakselem skierowanego do lekarzy i pielęgniarek oraz częstszym stosowaniem czynników G-CSF w programach CUP i EAP.

Powyższe wyniki jednoznacznie wskazują na przewagę kabazytakselu nad mitoksantronem w kontekście zdefiniowanych parametrów klinicznej oceny skuteczności leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego i istotnie mniejszego ryzyka zgonów przy mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące jakości życia wskazują na poprawę oceny jakości życia lub utrzymywanie się tej oceny na podobnym poziomie podczas

przyjmowania kabazytakselu. Wskazuje się również na poprawę w zakresie odczuwania bólu u pacjentów stosujących kabazytaksel.

Kabazytaksel w dawce 25 mg/m<sup>2</sup> pc. w skojarzeniu z doustnym prednizonem w dawce 10 mg podawany co 3 tygodnie jest pierwszym skojarzeniem o znaczącej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego w porównaniu z innym aktywnym leczeniem. Leczenie to może stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją po lub podczas leczenia docetakselem. Korzyści ze stosowania kabazytakselu przewyższają ryzyko związane z jego stosowaniem.

Porównanie ilościowe analizowanego leku z terapią abirateronem, enzalutamidem lub dichlorkiem radu-223 nie jest możliwe do przeprowadzenia ze względu na brak wspólnego komparatora w odnalezionych badaniach dla tych leków oraz różnice metodologiczne pomiędzy badaniami. Próby takich zestawień w populacjach całkowitych z badań rejestracyjnych w odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wskazują na wyraźną przewagę którejkolwiek z analizowanych opcji terapeutycznych. Ze względu na heterogeniczność badań takie zestawienie powinno być interpretowane z ostrożnością, niemniej wytyczne kliniczne nie definiują leku preferowanego, podobnie jak wcześniejsze oceny AOTMiT, co może wzmacniać hipotezę o porównywalnym efekcie terapeutycznym (należy również zaznaczyć, że kabazytaksel wykazuje odmienny mechanizm od obecnie refundowanych leków w terapii CRPC u chorych leczonych wcześniej DOC, co może mieć znaczenie w wyborze opcji terapeutycznej dla poszczególnych pacjentów). Ponadto, autorzy odnalezionych opracowań wtórnych porównujące pośrednio analizowane terapie również wnioskuje o porównywalnych profilach skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii.

W odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa stosowania kabazytakselu, to jak wskazuje praktyka, profilaktyka G-CSF zapobiega znaczącej części działań niepożądanych, na które wskazywało badanie RCT. Ponadto nie ma dowodów na większe bezpieczeństwo komparatorów — brak możliwości wiarygodnego porównania. Pomimo to, zgodnie z zestawieniem wyników badań klinicznych dla CAB, ABI, ENZ, RAD zdarzenia niepożądane łącznie występują u zbliżonego odsetka chorych leczonych aktywnie.

Podsumowując, należy wnioskować o **podobnej potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu**. Potwierdzeniem tego faktu powinna być obecna praktyka kliniczna i wytyczne kliniczne leczenia CRPC — poza Polską wszystkie cztery leki są stosowane i refundowane w wielu krajach europejskich. W związku z tym nie ma potrzeby przeprowadzania badań RCT bezpośrednio porównujących te leki. Jednocześnie ze względu na różnice w mechanizmie działania poszczególnych terapii, korzystnym jest udostępnienie pacjentom wszystkich opcji wskazywanych przez wytyczne kliniczne.

## 15 Aneks

### 15.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.

| Kryterium                       | Odpowiedź                                  | Punkcja | Ocena    |
|---------------------------------|--|---------|----------|
| randomizacja                    | tak/nie                                    | 1 lub 0 |          |
|                                 | opisana, poprawna metodologia randomizacji | tak/nie | 1 lub -1 |
| metoda podwójnie ślepej próby   | tak/nie                                    | 1 lub 0 |          |
|                                 | poprawna metodologia zaślepienia           | tak/nie | 1 lub -1 |
| opis utraty pacjentów w badaniu | tak/nie                                    | 1 lub 0 |          |
|                                 | suma (max 5)                               |         |          |

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996;17:1-12.

### 15.2 Arkusz oceny badań wtórnych wg AMSTAR 2

| Ocena jakości badań wtórnych   |
|--|
| <p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul> |
| <p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> </ul>  |

**Ocena jakości badań wtórnych**

- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocena ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre

| Ocena jakości badań wtórnych  |
|---|
| porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.  |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę w wszystkich potencjalnie istotnych badaniach, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.<br/>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>  |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać w wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• populacje,</li><li>• interwencje,</li><li>• komparatory,</li><li>• efekty zdrowotne,</li><li>• projekty badań.</li></ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• szczegółowo opisać populacje,</li><li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li><li>• opisać warunki badania,</li><li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li></ul>  |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nieukrytej alokacji, oraz</li><li>• braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li></ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li><li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li></ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• czynników zakłócających, oraz</li><li>• błędów selekcji.</li></ul> |

**Ocena jakości badań wtórnych**

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

**Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

**Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

| Ocena jakości badań wtórnych  |
|---|
| <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li><li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li></ul>   |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li><li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li></ul>  |
| <p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>  |
| <p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li><li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li></ul>  |
| <p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li><li>Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li><li>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li><li>Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li><li>Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)</li><li>Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li><li>Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li></ul> |

### Ocena jakości badań wtórnych

Ocena ogólna przeglądu:

- **Wysoka** - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- **Umiarkowana** - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- **Niska** - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- **Krytycznie niska** - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 06.03.2018 r.]

## 15.3 Skala oceny jakości badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

### 15.3.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

#### *Dobór pacjentów*

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ★
  - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*)<sup>12</sup> lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - c. brak opisu

---

<sup>12</sup> Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.



2. Reprezentatywność grupy klinicznej
  - a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków \*
  - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
  - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej \*
  - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
  - a. brak choroby w wywiadzie \*
  - b. brak opisu

#### *Czynniki zakłócające*

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

#### *Ekspozycja*

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy \*
  - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
  - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
  - a. tak \*
  - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
  - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach \*
  - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

### 15.3.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

#### *Dobór pacjentów*

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji \*
    -
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji \*
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad \*
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - a. tak \*
  - b. nie

#### *Czynniki zakłócające*

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

### Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby \*
  - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) \*
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) \*
  - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - a. tak \*
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania \*
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano

## 15.4 Skale diagnostyczne używane w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu

### Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.<sup>42</sup>

**Tab. 62. Skala sprawności ECOG.**

| Stopień sprawności |  |
|--------------------|--|
| 0                  | sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń     |
| 1                  | obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy                            |
| 2                  | zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia |
| 3                  | ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia              |
| 4                  | konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień  |
| 5                  | zgon   |

Źródło: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.

### Skala Gleasona

Skala Gleasona<sup>43,44</sup> to zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) system klasyfikacji patomorfologicznej raka gruczołu krokowego.<sup>45</sup> Opiera się na ocenie struktury histologicznej rozrostu nowotworowego. Powstaje przez zsumowanie stopnia zróżnicowania komórek dwóch najczęściej występujących grup komórek. Im niższy wynik sumy Gleasona tym lepiej dla pacjenta. Suma Gleasona zawiera się w przedziale od 2 do 10, najgorszy możliwy wynik to 10 – komórki raka nisko zróżnicowane o dużym potencjale do naciekania i przerzutów (suma Gleasona 2-4 – niski stopień agresji nowotworu; 5-7 – umiarkowany stopień agresji nowotworu; 8-10 – bardzo wysoki stopień agresji nowotworu).

System Gleasona silnie koreluje z rokowaniem oraz ze stopniem zaawansowania klinicznego.

### Skala Karnofsky'ego

Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.<sup>46</sup>

**Tab. 63. Skala sprawności Karnofsky'ego.**

| Stopień sprawności |   |
|--------------------|---|
| 100                | stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby  |
| 90                 | stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby                                       |
| 80                 | stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby            |
| 70                 | stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi     |
| 60                 | stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania codziennych potrzeb |
| 50                 | stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych  |
| 40                 | stan niewydolności i konieczności szczególnej opieki  |
| 30                 | stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji  |
| 20                 | stan poważnej choroby, bez względu na konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego      |
| 10                 | stan gwałtownego narastania zagrożenia życia  |
| 0                  | zgon  |

Źródło: Andrzej Szczeklik. Choroby wewnętrzne. Przyczyny, rozpoznanie i leczenie, tom I. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005.

### Kryteria RECIST

Obecne zalecenia *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1*<sup>47</sup> opierają się na pomiarze jednego wymiaru ognisk nowotworowych. Ognisko można uznać za mierzalne, jeżeli na podstawie tomografii komputerowej lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki jego wielkość oceni się na 10 mm lub 20 mm (w klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej). Wszystkie ogniska nowotworowe, z wyjątkiem przerzutowych węzłów chłonnych, powinny być oceniane w największym wymiarze. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0. przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 64. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.**

| Parametr  | RECIST 1.0  | RECIST 1.1   |
|---|---|--|
| minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym   | 20 mm   | 10 mm (wymagany pomiar przy użyciu suwmiarki)  |
| miar węzłów chłonnych   | wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej) | w osi krótkiej   |
| liczba ocenianych ognisk  | 10 (maksymalnie 5 w jednym narządzie)               | 5 (maksymalnie 2 w jednym narządzie)   |
| kryterium progresji choroby w odniesieniu do ognisk mierzalnych   | powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%            | powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%, w wartościach bezwzględnych co najmniej o 5 mm                       |
| konieczność potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej w kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tygodni | ogólnie stosowana                                   | wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie |

Odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response*, CR) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.

Odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response*, PR) – zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Progresja choroby (ang. *Progressive Disease*, PD) – zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych.

Choroba stabilna (ang. *Stable Disease*, SD) – sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Nowe kryteria RECIST uproszczono w porównaniu z poprzednią wersją, wyjaśniono także wiele niejasności obecnych w poprzednich zaleceniach. Ich wartość wymaga jednak ostatecznej weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych.<sup>48</sup>

#### Kryteria PCWG2

Kryteria PCWG-2 progresji RGK choroby zostały utworzone przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych RGK poprzez zweryfikowanie wcześniejszych kryteriów RECIST i zostały opisane w publikacji Scher 2008.<sup>49</sup>

## 15.5      **Kwestionariusze oceny jakości życia i bólu w badaniach włączonych do analizy**

**Kwestionariusz EORTC QLQ-C30** został utworzony przez Europejską Organizację Badań i Leczenia Raka (EORTC). Skala ta została zaadoptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej. Służy do oceny jakości życia chorych z nowotworem (istnieją moduły specyficzne dla różnych chorób, w tym dla PCM) i składa się z 30 pytań. Kwestionariusz ten zawiera 5 skal dotyczących funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i funkcjonowanie społeczne), 3 skale dotyczące objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz jedną skalę dotyczącą globalnej jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak: utrata apetytu, duszność, bezsenność, zaparcia, biegunka, trudności finansowe w związku z chorobą. Każda ze skal jest skalą 100-punktową (zakres: 0-100pkt). Dla skali dotyczącej funkcjonowania i globalnej jakości życia większa wartość oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast dla skali dotyczącej objawów – większe objawy choroby.<sup>50,51</sup>

**Kwestionariusz EQ-5D** jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*; ocena stanu zdrowia).<sup>52</sup> Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0-1, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. *minimal important difference*, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt.<sup>53</sup> Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich.<sup>54</sup>

**EQ-VAS**, tj. ocena jakości życia za pomocą wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) – w postaci odcinka o określonej długości i ściśle zdefiniowanych punktach początkowym i końcowym (najczęściej zgon i stan pełnego zdrowia).<sup>55</sup>

**Kwestionariusz FACT-P** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*) to złożony instrument służący ocenie funkcjonowania chorych na raka gruczołu krokowego, który składa się z 37 pytań ujętych w 5 podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne (7 pytań), społeczne (7 pytań) oraz emocjonalne (6 pytań), ogólne funkcjonowanie (7 pytań), a także dodatkowe elementy istotne dla jakości życia mężczyzn z rakiem prostaty (10 pytań). Na każde pytanie udzielana jest odpowiedź w skali od 0-4, gdzie najwyższy wynik oznacza najlepszą jakość życia. Kwestionariusz wypełniany jest samodzielnie przez pacjenta, a po wypełnieniu musi zostać odesłany podmiotowi przeprowadzającemu ocenę w ciągu 7 dni.<sup>56</sup>

**Kwestionariusz *Australian Quality of Life*** obejmujący 8 domen (AQoL-8D) dotyczy ogólnej oceny użyteczności, oceny fizycznej i psychicznej oraz poszczególnych domen (życie samodzielne, szczęście, zdrowie psychiczne, radzenie sobie, związki, poczucie własnej wartości, ból i zmysły).

**Wskaźnik oceny bólu wg kwestionariusza McGill-Melzack** (ang. *McGill-Melzack present pain intensity scale*) opracowana przez R. Melzacka, pozwala na ilościową i jakościową ocenę bólu poprzez wybranie słowa z listy dostępnych przymiotników. Składa się z 6-punktowej numeryczno-słownej skali bólu, 78 przymiotników odnoszących się do opisu bólu oraz 9 przymiotników opisujących czasową charakterystykę bólu. Przymiotniki podzielone są na 3 kategorie w odniesieniu do aspektu sensorycznego, emocjonalnego i poznawczego odczuwanego bólu. Dostępna jest polska wersja kwestionariusza.<sup>57,58</sup>

**Krótki Inwentarz Bólu** (ang. *the Brief Pain Inventory-Short Form, BPI-SF*)<sup>59</sup> jest narzędziem służącym do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych, który obejmuje dwie części. W pierwszej znajduje się 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny natężenia bólu u chorego. Pierwsze pytanie dotyczy występowania bólu w dniu wypełniania kwestionariusza, (chory zaznacza odpowiedź tak lub nie), w drugim chory zaznacza na rysunku sylwetki obszar występowania i miejsce najsilniejszego bólu. W kolejnych pytaniach (3-6), chory zaznacza natężenie bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 - brak bólu, 10 - ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego natężenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Następne pytanie (7) dotyczy sposobów leczenia bólu ileków przeciwbólowych, a kolejne (8) procentowej ulgi w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, w skali od 0 do 100%, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu.

W drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Podobnie jak w przypadku oceny bólu, są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jest jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ.<sup>60,61,62</sup> Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich.<sup>63</sup>



## 15.6 Spis badań włączonych do przeglądu

Tab. 65. Badania RCT włączone do przeglądu systematycznego – CAB, ABI, ENZ, RAD.

| Nr                  | Oznaczenie | Publikacja  |
|---------------------|------------|---|
| <b>Kabazytaksel</b> |            |   |
| 1                   | TROPIC     | <p>De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. <i>Lancet</i>. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.</p> <p>Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, Gravis G, Devin J, Shen L, de Bono JS, Sartor AO; for the TROPIC Investigators. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. <i>Ann Oncol</i>. 2013 Sep;24(9):2402-8. doi: 10.1093/annonc/mdt194. Epub 2013 May 30.</p> <p><u>powiązane publikacje – specyficzne PK/podgrupy</u></p> <p>Meisel A, von Felten S, Vogt DR, Liewen H, de Wit R, de Bono J, Sartor O, Stenner-Liewen F. Severe neutropenia during cabazitaxel treatment is associated with survival benefit in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): A post-hoc analysis of the TROPIC phase III trial. <i>Eur J Cancer</i>. 2016 Mar;56:93-100. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.009. Epub 2016 Jan 30.</p> <p>Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, Zafeiriou Z, Bianchini D, Ferraldeschi R, Bahl A, Shen L, Su Z, Sartor O, de Bono JS. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. <i>Ann Oncol</i>. 2015 Apr;26(4):750-5. doi: 10.1093/annonc/mdu587. Epub 2014 Dec 23.</p> <p>De Bono J, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, Joulain F, Widmark A. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit compared to mitoxantrone in patients with mCRPC. <i>Nowotwory</i> 2014;64(1):1-6.</p> <p>Pouessel D, Oudard S, Gravis G, Priou F, Shen L, Culine S. [Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: the TROPIC study in France]. <i>Bull Cancer</i>. 2012 Jul-Aug;99(7-8):731-41.</p> |
| <b>Abirateron</b>   |            |   |

| Nr | Oznaczenie | Publikacja   |
|----|------------|--|
| 1  | COU-AA-301 | <p>Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Oct;13(10):983-992.</p> <p>De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2011 May 26;364(21):1995-2005.</p> <p><u>powiązane publikacje – specyficzne PK/podgrupy:</u></p> <p>Montgomery B, Kheoh T, Molina A, Li J, Bellmunt J, Tran N, Loriot Y, Efstathiou E, Ryan CJ, Scher HI, de Bono JS. Impact of baseline corticosteroids on survival and steroid androgens in metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis from COU-AA-301. <i>Eur Urol.</i> 2015 May;67(5):866-73. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.042. Epub 2014 Jul 10.</p> <p>Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono JS, Scher HI. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2014 Mar;17(1):34-9.</p> <p>Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, Li J, Kheoh T, Haqq CM, Fizazi K. -7. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy. <i>Eur Urol.</i> 2014 May;65(5):875-83. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.005. Epub 2013 Sep 20.</p> <p>Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, Cella D, Fizazi K, Logothetis CJ, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. <i>Eur J Cancer.</i> 2013 Nov;49(17):3648-57.</p> <p>Ryan CJ, Molina A, Li J, Kheoh T, Small EJ, Haqq CM, Grant RP, de Bono JS, Scher HI. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Aug 1;31(22):2791-8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4595. Epub 2013 Jul 1.</p> <p>Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, Rothman M, Gagnon DD, Kheoh T, Haqq CM, Cleland C, de Bono JS, Scher HI. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. <i>Ann Oncol.</i> 2013;24(4):1017-25.</p> <p>Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, de Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 Dec;13(12):1210-7. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70473-4. Epub 2012 Nov 9.</p> <p>Bellmunt J, T. Kheoh, et al. (2016) Prior Endocrine Therapy Impact on Abiraterone Acetate Clinical Efficacy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Post-Hoc Analysis of Randomised Phase 3 Studies. <i>European Urology</i> 924-932 DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.021</p> <p>Cella D, S. Traina, et al. (2018) Relationship between Patient-Reported Outcomes and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-301 and COU-AA-302. <i>Annals of Oncology</i> 29(2): 392-397.</p> |

| Nr                           | Oznaczenie | Publikacja   |
|------------------------------|------------|--|
| <b>Enzalutamid</b>           |            |  |
| 1                            | AFFIRM     | <p>Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. <i>N Engl J Med</i>. 2012 Sep 27;367(13):1187-97.</p> <p>Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, Forer D, Hirmand M, de Bono JS. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2014 Sep;15(10):1147-56. doi: 10.1016/S1473-2045(14)70303-1. Epub 2014 Aug 4. Erratum in: <i>Lancet Oncol</i>. 2014 Oct;15(11):e475.</p> <p><u>powiązane publikacje – specyficzne PK/podgrupę</u></p> <p>Armstrong AJ, Saad F, Phung, Dmuchowski C, Shore ND, Fizazi K, Hirmand M, Forer D, Scher HI, Bono J. Clinical outcomes and survival surrogacy studies of prostate-specific antigen declines following enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. <i>Cancer</i>. 2017 Jun 15;123(12):2303-2311. doi: 10.1002/cncr.30587. Epub 2017 Feb 7.</p> <p>Loriot Y, Fizazi K, de Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. <i>Cancer</i>. 2017 Jan 1;123(2):253-262. doi: 10.1002/cncr.30336. Epub 2016 Sep 20.</p> <p>Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. <i>Ann Oncol</i>. 2015 Jan;26(1):179-85. doi: 10.1093/annonc/mdu510. Epub 2014 Oct 30.</p> <p>Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PF, Stenzl A, Sternberg CN, Fizazi K, Hirmand M, Franks B, Haas GP, de Bono J, de Wit R. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. <i>BJU Int</i>. 2015 Jan;115(1):41-9. doi: 10.1111/bju.12898. Epub 2014 Oct 23.</p> <p>Saad F, de Bono J, Shore N, Fizazi K, Loriot Y, Hirmand M, Franks B, Haas GP, Scher HI. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. <i>Eur Urol</i>. 2015 Feb;67(2):223-30. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.025. Epub 2014 Aug 27.</p> <p>Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, Hirmand M, Forer D, Scher HI. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. <i>Ann Oncol</i>. 2014 Feb;25(2):429-34.</p> <p>Beer, T. M., K. Miller, et al. (2017) The Association between Health-Related Quality-of-Life Scores and Clinical Outcomes in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Exploratory Analyses of AFFIRM and Preval Studies. <i>European journal of cancer (oxford, england : 1990)</i> 21-29 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.035</p> |
| <b>Dichlorek radu Ra-223</b> |            |  |

| Nr      | Oznaczenie | Publikacja  |
|---------|------------|---|
| 1       | ALSYMPCA   | <p>Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. <i>N Engl J Med</i>. 2013 Jul 18;369(3):213-23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.</p> <p>Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. <i>Eur Urol</i>. 2017 Jul 10. pii: S0302-2838(17)30516-X. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021. [Epub ahead of print]</p> <p>Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2014 Nov;15(12):1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7. Epub 2014 Oct 17.</p> <p><u>powiazane publikacje – specyficzne PK/podgrupy</u></p> <p>Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, Sartor O, O'Sullivan JM, Coleman RE. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. <i>Eur J Cancer</i>. 2017 Jan;71:1-6. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.020. Epub 2016 Dec 6.</p> <p>Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Vogelzang NJ, Bruland Ø, Kobina S, Wilhelm S, Xu L, Shan M, Kattan MW, Parker C. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. <i>Ann Oncol</i>. 2017 May 1;28(5):1090-1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044.</p> <p>Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, Nilsson S, O'Sullivan JM, Parker C, Widmark A, Thuresson M, Xu L, Germino J, Sartor O. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. <i>Clin Genitourin Cancer</i>. 2017 Feb;15(1):42-52.e8. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027. Epub 2016 Aug 8.</p> <p>Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. <i>Ann Oncol</i>. 2016 May;27(5):868-74. doi: 10.1093/annonc/mdw065. Epub 2016 Feb 23.</p> <p>Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland Ø, Vogelzang NJ, Coleman RE, Nilsson S, Sartor O, Li R, Seger MA, Bottomley D. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. <i>Eur Urol</i>. 2016 Nov;70(5):875-883. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002. Epub 2016 Jun 22.</p> <p>Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. <i>Prostate</i>. 2016 Jul;76(10):905-16. doi: 10.1002/pros.23180. Epub 2016 Mar 23.</p> |
| 180/232 |            | <p>Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland ØS, Parker C. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2014 Jun;15(7):738-46. doi: 10.1016/S1470-</p>  |

## 15.6.1 Pozostałe dowody naukowe dla kabazytakselu

Tab. 66. Pozostałe dowody naukowe włączone do przeglądu systematycznego dla kabazytakselu.

| Nr   | Oznaczenie                     | Publikacja   |
|--|--------------------------------|--|
| <b>Dowody dodatkowe (TROPIC)</b>   |                                |  |
| 1  | EMA                            | European Medicines Agency. Assessment Report For Jevtana (cabazitaxel) Procedure No.: EMEA/H/C/002018.   |
| 2  | FDA                            | Food and Drug Administration. Amy McKee, M.D. (Efficacy) and Ian Waxman, M.D. (Safety). Jevtana® (cabazitaxel). Clinical Review, NDA 201023.   |
| 3  | SCHARR                         | Stevenson M, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood C, Wong R. Cabazitaxel for the secondline treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2011.  |
| <b>Dowody dodatkowe (EAP, CUP i inne badania interwencyjne bez randomizacji)</b> |                                |  |
| <b><u>okres do 2010: brak</u></b>  |                                |  |
| <b><u>okres 01.2010-02.2015 wg Summers 2017:</u></b>                             |                                |  |
| 1  | CUP/EAP<br>Europa              | Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. Eur J Cancer 2014;50:1090-9.  |
| <b><u>okres 2015-2017:</u></b>   |                                |  |
| 2  | NCT01254<br>279                | Multicentre, Single-arm, Open Label Clinical Trial Intended to Provide Early Access to Cabazitaxel in Patients With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer Previously Treated With a Docetaxel-containing Regimen and to Document Safety of Cabazitaxel in These Patients.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01254279?term=cabazitaxel&amp;recrs=e&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01254279?term=cabazitaxel&amp;recrs=e&amp;rank=4</a> , <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/BE">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/BE</a> , <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/results">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021128-92/results</a> [dostęp 06.03.2018 r.]. |
| 3  | NCT01254<br>279 (UK)           | Bahl, A., S. Masson, et al. (2015). Final Quality of Life and Safety Data for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel in the UK Early Access Programme (Eap) (Nct01254279). BJU International 116(6): 880-887.  |
| 4  | NCT01254<br>279<br>(Australia) | Parente, P., S. Ng, et al. (2017). CABazitaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Quality of Life Data from the Australian Early Access Program. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 13(6): 391-399.   |
| <b>Efektywność praktyczna</b>  |                                |  |
| <b><u>okres do 2010: brak</u></b>  |                                |  |
| <b><u>okres 01.2010-02.2015 wg Summers 2017:</u></b>                             |                                |  |

| Nr                      | Oznaczenie                              | Publikacja  |
|-------------------------|---|---|
| 1                       | Angelergues 2014                        | Angelergues A, Maillet D, Flechon A, Ozguroglu M, Mercier F, Guillot A, et al. Prostate-specific antigen flare induced by cabazitaxel-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Eur J Cancer</i> . 2014;50(9):1602-9.   |
| 2                       | Caffo 2014                              | Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, Alesini D, Zagonel V, Facchini G, et al. Clinical outcomes of castration-resistant prostate cancer treatments administered as third or fourth line following failure of docetaxel and other second-line treatment: results of an Italian multicentre study. <i>Eur Urol</i> . 2014;68:147-53.  |
| 3                       | Houts 2014                              | <b>Spoza przeglądu:</b><br>Houts AC, Hennesy D, et al. Treatment Patterns and Clinical Effectiveness in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer after First-Line Docetaxel. <i>Journal of Community and Supportive Oncology</i> 2014;12(9): 321-8.  |
| <b>okres 2015-2017:</b> |   |   |
| 4                       | Angelergues 2018                        | Angelergues, A., Efstathiou, et al. (2018). Results of the Flac European Database of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel, Cabazitaxel, and Androgen Receptor-Targeted Agents. <i>Clin Genitourin Cancer</i> .   |
| 5                       |   | Buonerba, C., G. Sonpavde, et al. (2017). The Influence of Prednisone on the Efficacy of Cabazitaxel in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Journal of Cancer</i> 8(14).   |
| 6                       | QoLiTime (Hammerer 2018/ Hofheinz 2017) | Hammerer, P., S. E. Al-Batran, et al. (2018). Psa Response to Cabazitaxel Is Associated with Improved Progression-Free Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Non-Interventional Qolitime Study. <i>World J Urol</i> 36(3): 375-381.<br>Hofheinz, R. D., C. Lange, et al. (2017). Quality of Life and Pain Relief in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer on Cabazitaxel: The Non-Interventional 'Qolitime' Study. <i>BJU International</i> 119(5): 731-40. |
| 7                       | Kongsted 2016                           | Kongsted, P., I. M. Svane, et al. (2016). Cabazitaxel as Second-Line or Third-Line Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Anticancer Drugs</i> 27(7): 695-701.  |
| 8                       | Oh 2017                                 | Oh, W. K., R. Miao, et al. (2017). Patient Characteristics and Overall Survival in Patients with Post-Docetaxel Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the Community Setting. <i>Medical Oncology</i> 34(9).  |
| 9                       | Sonpavde 2015                           | Sonpavde G, Bhor M, et al. Sequencing of Cabazitaxel and Abiraterone Acetate after Docetaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Multicenter Community-Based US Oncology Practices. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 2015;13(4):309-18.   |
| 10                      | Stenner 2017                            | Stenner, F., S. I. Rothschild, et al. (2017). Quality of Life in Second-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using CABazitaxel or Other Therapies after Previous Docetaxel Chemotherapy: Swiss Observational Treatment Registry. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> (Stenner F; Rothschild S.I.; Rentsch C.) Department of Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland).   |

| Nr                        | Oznaczenie                            | Publikacja  |
|---------------------------|---------------------------------------|---|
| 11                        | Suner 2016                            | Suner, A., D. Aydin, et al. (2016). Effectiveness and Safety of CAB azitaxel Chemotherapy for Metastatic Castration-Resistant Prostatic Carcinoma on Turkish Patients (the Anatolian Society of Medical Oncology). <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 20(7): 1238-1243.   |
| <b>Opracowania wtórne</b> |                                       |   |
| 1                         | Summers 2017 (ef. klin. i ef. prakt.) | Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017 Nov;33(11):1995-2008. doi: 10.1080/03007995.2017.1341869. Epub 2017 Jul 10.                       |
| 2                         | Perletti 2015                         | Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, Rennie PS. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. <i>Arch Ital Urol Androl.</i> 2015 Jul 7;87(2):121-9. doi: 10.4081/aiua.2015.2.121. |
| 3                         | Fryzek 2018                           | Fryzek, J. P., H. Reichert, et al. (2018). Indirect Treatment Comparison of Cabazitaxel for Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated with a Docetaxel-Containing Regimen. <i>PLoS One</i> 13(4).  |
| 4                         | Saeterdal 2016 (NIPH)                 | Saeterdal, I., A. Desser, et al. (2016). Health Technology Assessment of Four Drugs for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Oslo, Norway, 2016 by The Norwegian Institute of Public Health (NIPH).   |
| 5                         | Zhao 2018                             | Zhao, Y., H. Huang, et al. (2018). Efficacy and Safety of Different Interventions in Castration Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel-Based Chemotherapy: Bayesian Network Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of Cancer</i> 9(4): 690-701.  |
| 6                         | Tassinari 2018                        | Tassinari, D., C. Cherubini, et al. (2018). Treatment of Metastatic, Castration-Resistant, Docetaxel-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature with a Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Rev Recent Clin Trials.</i>  |
| <b>Spoza przeglądu</b>    |                                       |   |
| 7                         | Loblaw 2013                           | Loblaw DA, Walker-Dilks C, et al. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A systematic Review. <i>Clinical Oncology</i> 2013;25(7): 406-30.   |
| 8                         | Poorthuis 2017                        | Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: A systematic review of nine randomized controlled trials. <i>Seminars in Oncology</i> 2017 [Article in Press].                                 |

## 15.7 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Tab. 67. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań RCT dla CAB/ABI/ENZ/RAD.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|------------|----------------------|
|----|------------|----------------------|

| Nr  | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia   |
|---|---|--|
| Badania pierwotne – efektywność kliniczna |   |  |
| <i>Kabazytaksek badania randomizowane</i> |   |  |
| 1   | <p>van Soest RJ, Nieuweboer AJ, de Morrée ES, Chitu D, Bergman AM, Goey SH, Bos MM, van der Meer N, Hamberg P, de Wit R, Mathijssen RH; Dutch Uro-Oncology Studygroup (DUOS). The influence of prior novel androgen receptor targeted therapy on the efficacy of cabazitaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Eur J Cancer</i>. 2015 Nov;51(17):2562-9. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.037. Epub 2015 Aug 13.</p> <p>Nieuweboer, A. J., A. M. de Graan, et al. (2017). Effects of Budesonide on CABazitaxel Pharmacokinetics and CABazitaxel-Induced Diarrhea: A Randomized, Open-Label Multicenter Phase II Study. <i>Clin Cancer Res</i> 23(7): 1679-83.</p> <p>Belderbos, B. P. S., R. de Wit, et al. (2017). Prognostic Factors in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel. <i>Oncotarget</i> 8(63): 106468-106474.</p>   | <p>CABARESC:<br/>CAB/PRE +<br/>budezonid vs<br/>CAB/PRE -<br/>niewłaściwe<br/>porównywanie</p> |
| 2   | <p>Beer, T. M., S. J. Hotte, et al. (2017). Custirsén (Ogx-011) Combined with Cabazitaxel and Prednisone Versus Cabazitaxel and Prednisone Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (Affinity): A Randomised, Open-Label, International, Phase 3 Trial. <i>Lancet Oncol</i> 18(11): 1532-1542.</p>  | <p>AFFINITY:<br/>CAB/PRE +<br/>kustirsén vs<br/>CAB/PRE -<br/>niewłaściwe<br/>porównywanie</p> |
| 3   | <p>Eisenberger, M. A. C. Hardy-Bessard, et al. (2017) Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 Mg/m<sup>2</sup>) and the Currently Approved Dose (25 Mg/m<sup>2</sup>) in Postdocetaxel Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-Proselica. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 3198-3206 DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1076</p>   | <p>PROSELICA:<br/>porównanie<br/>różnych dawek<br/>CAB</p>                                     |
| 4   | <p>Fizazi, K., S. J. Hotte, et al. (2016). Pr Final Overall Survival (Os) from the Affinity Phase 3 Trial of Custirsén and Cabazitaxel/Prednisone in Men with Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc). <i>Annals of Oncology</i> 27((Fizazi K.) Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France).</p> <p>Van Soest, R., A. Nieuweboer, et al. (2015). The Influence of Prior Novel Androgen Receptor Targeted Therapy on the Efficacy of CABazitaxel in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 51((Van Soest R.; De Morrée E.) Erasmus University Medical Center, Urology, Rotterdam, Netherlands): S499.</p> <p>Bins, S., A. J. M. Nieuweboer, et al. (2016). A Randomized Phase II Multicenter Trial on the Effects of Budesonide on Cabazitaxel-Induced Diarrhea: Cabaresc. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34((Bins S.; Nieuweboer A.J.M.; De Graan A.M.; Van Soest R.J.; Hamberg P.; Van Alphen R.J.; Bergman A.M.; Beeker A.; Van Halteren H.; Ten Tije A.J.; Zuetenhorst J.M.; Van Der Meer N.; Chitu D.A.; De Wit R.; Mathijssen R.H.J.) Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Netherlands; Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam, Netherlands; TweeSteden Ziekenhuis, Dongen, Netherlands; Netherlands Cancer Institute Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, Netherlands; Spaarne Ziekenhuis, Hoofddorp, Netherlands; Oosterschelde Hospital, Goes, Netherlands; Amphia Ziekenhuis, Breda,</p> | <p>doniesienia<br/>konferencyjne</p>   |



| Nr | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia   |
|----|---|--|
|    | <p>Netherlands).</p> <p>Eisenberger, M. A. C. Hardy-Bessard, et al. (2017). Assessment of Health-Related Quality of Life (Hrql) in Proselica: A Phase 3 Trial Assessing Cabazitaxel 20 Mg/m<sup>2</sup> (C20) Vs 25mg/m<sup>2</sup> (C25) in Post-Docetaxel (D) Patients (Pts) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc). Annals of Oncology 28((Eisenberger M.) Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, United States): v280-v281.</p> <p>Bono, J. S., A. C. Hardy-Bessard, et al. (2016) Proselica: Health-Related Quality of Life (Hrql) and Post-Hoc Analyses for the Phase 3 Study Assessing Cabazitaxel 20 (C20) Vs 25 (C25) Mg/m<sup>2</sup> Post-Docetaxel (D) in Patients (Pts) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc). Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011 DOI: 10.1093/annonc/mdw372.6</p> <p>De Bono, J. S., A. C. Hardy-Bessard, et al. (2016). Phase Iii Non-Inferiority Study of Cabazitaxel (C) 20 Mg/m<sup>2</sup> (C20) Versus 25 Mg/m<sup>2</sup> (C25) in Patients (Pts) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Previously Treated with Docetaxel (D). Journal of Clinical Oncology 34((De Bono J.S.; Hardy-Bessard A.-C.; Kim C.-S.; Geczi L.; Ford D.; Mourey L.; Carles J.; Parente P.; Font A.; Kacso G.; Chadjaa M.; Zhang W.; Rave z F.; Eisenberger M.A.) The Royal Marsden NHS Foundation Trust and The Institute of Cancer Research, London, United Kingdom; Centre Armoricaain d'Oncologie, Cario, Plérin, France; Asan Medicine Center, Seoul, South Korea; National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; City Hospital, Cancer Centre Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, United Kingdom; Institut Claudius Regaud, IUCT-O, Toulouse, France; Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; Eastern Health Clinical School, Monash University, Melbourne, Australia; Institut Català d'Oncologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; Amethyst Radiotherapy Center, Cluj, Romania; Sanofi, Paris, France; Sanofi, Bridgewater, NJ; The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, MD).</p> |  |
|    | <i>Kabazytaksel: abstrakty konferencyjne do TROPIC</i>  |  |
| 5  | <p>De Bono JS, Oudard S, et al. Cabazitaxel or Mitoxantrone with Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Previously Treated with Docetaxel: Final Results of a Multinational Phase Iii Trial (Tropic). Journal of clinical oncology 2010;28(15).</p> <p>Oudard SM, De Bono JS, et al. Cabazitaxel Plus Prednisone/Prednisolone Significantly Increases Overall Survival Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone/ Prednisolone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Previously Treated with Docetaxel: Final Results with Updated Overall Survival of a Multinational Phase Iii Trial (Tropic). Annals of oncology 2010;21: viii272.</p>  | <p>Wyniki jak w publikacji głównej lub w publikacji z aktualizacją wyników</p> |
| 6  | <p>Tombal B, Oudard S, et al. Clinical Benefit of Cabazitaxel Plus Prednisone in the Tropic Trial in Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Who Progressed after Docetaxel-Based Treatment. European urology. supplements 2011;10(2):335-6.</p>   | <p>Dodatkowe wyniki dla niezdefiniowanych w publikacji głównej PK</p>          |
|    | <i>Abirateron: abstrakty konferencyjne</i>  |  |

| Nr | Publikacja   | Przyczyna odrzucenia  |
|----|--|---|
| 7  | <p>Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Jones R.J., Staffurth J.N., Li J., Kheoh T., Haqq C.M., De Bono J.S. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. <i>European Journal of Cancer</i> 2011;47(SUPPL1):S483-4.</p> <p>Dodany na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p> <p>Saad F., Bono J., Haqq Ch., Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Has A Favorable Safety Profile, Improves Survival And Produces Psa And Radiographic Responses In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel-Based Chemotherapy: Results From Cou-Aa-301, A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study, Annual Meeting of the American Urological Association, 2011, Vol. 185, No. 4S, Supplement, e283-4.</p>  | <p>Doniesienia konferencyjne z włączonego badania RCT</p>   |
| 8  | <p>Miller K, Scher H, et al. Enzalutamide Improves Health-Related Quality of Life in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Following Docetaxel-Based Therapy: Results from the Affirm Study. <i>Urology</i> 2013;82(suppl3):S52.</p> <p>Miller K, Scher H, et al. Effect of Enzalutamide on Health-Related Quality of Life (Hrql) in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Following Docetaxel-Based Therapy: Results from the Affirm Study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2013;31(6).</p> <p><i>Enzalutamid: abstrakty konferencyjne</i></p>  | <p>Abstrakty konferencyjne z 2013 r. - wyniki dla jakości życia dostępne są w publikacji z 2015 r.</p>      |
| 9  | <p>De Bono JS, Fizazi K, et al. Primary, Secondary, and Quality-of-Life Endpoint Results from the Phase Iii Affirm Study of Mdv3100, an Androgen Receptor Signaling Inhibitor. <i>Journal of clinical oncology</i> 2012;30(suppl15):4519.</p>  | <p>Dostępne są bardziej aktualne dane w postaci publikacji</p>  |
| 10 | <p>Dodany na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p> <p>De Bono J., Fizazi K., Shore N. i in., Assessing the impact of prior treatments on the efficacy of enzalutamide (ENZ): A subanalysis of the phase 3 AFFIRM trial, <i>European Journal of Cancer. Conference: European Cancer Congress 2013, ECC 2013 Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20130927 Conference End: 20131001. Conference Publication: (var.pagings). 49(pp S683), 2013. Date of Publication: September 2013.</i></p>   | <p>Analiza podgrup</p>  |
| 11 | <p>Dodany na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p> <p>De Bono J.S., Fleming M.T., Fizazi K. i in., Baseline characteristics and efficacy outcomes of patients with long-term exposure to enzalutamide during the Phase III AFFIRM trial, <i>European Urology, Supplements. Conference: 5 European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, EMUC 2013 Marseille France. Conference Start: 20131115 Conference End: 20131118. Conference Publication: (var.pagings). 12 (6) (pp 172-173), 2013. Date of Publication: November 2013.</i></p> <p>Fizazi K., Scher K. I., Saad F. i in., Impact of enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, on time to first skeletal related event (SRE) and pain in the phase 3 AFFIRM study, <i>Annals of Oncology</i>, vol 23, suppl 9, 2012.</p> <p>Gardner T. A., Elzey B. D., Hahn N. M., Effect of MDV3100, an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI), on overall survival in patients with prostate cancer</p> | <p>Wyniki jak w publikacji głównej lub/i dodatkowe wyniki dla niezdefiniowanych w publikacji głównej PK</p> |

| Nr | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia                                  |
|----|---|---|
|    | <p>postdocetaxel: Results from the phase III AFFIRM study. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i>. 2012, 10 (4) (pp 8-9).</p>  |   |
|    | <p><i>Dichlorek radu Ra-223</i></p>   |   |
| 1  | <p>Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernäs B,</p>  | brak informacji o                                     |
| 2  | <p>Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland ØS. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. <i>Clin Genitourin Cancer</i>. 2013 Mar;11(1):20-6. doi: 10.1016/j.clgc.2012.07.002. Epub 2012 Sep 26.</p> | stosowaniu<br>wcześniej DOC                           |
|    | <p>Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernäs B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland OS. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. <i>Lancet Oncol</i>. 2007 Jul;8(7):587-94.</p>                      |   |
|    | <p><i>Dichlorek radu Ra-223: abstrakty konferencyjne</i></p>  |   |
| 1  | <p>Mellado B, Sartor O, et al. Further Characterization of the Effects on Sequential Treatment of Docetaxel before or after Radium-223 Dichloride Therapy in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients with Symptomatic Bone Metastases Included in the Phase 3 Alsympca Trial. <i>European urology, supplements</i> 2014;13(5):138.</p>   | Doniesienia konferencyjne z<br>włączonego badania RCT |
| 3  | <p>Nilsson S, Vogelzang NJ, et al. 1.5-Year Post-Treatment Follow-up of Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) and Bone Metastases from the Phase 3 Alsympca Study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2014;32(suppl4):9.</p>   |   |
|    | <p>Heinrich D, Helle SI, et al. Updated Analysis of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Pain, Skeletal-Related Events (Sre), and Survival from the Phase 3 Randomized Trial (Alsympca) in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) and Bone Metastases. <i>European urology, supplements</i> 2013;12(1):e101-2.</p>   |   |
|    | <p>Wedel, S., T. W. Kranert, et al. Updated Analysis of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Survival, Safety, and Skeletal-Related Events in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients with Bone Metastases from the Phase 3 ALSYMPCA Trial. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> 2013;40(SUPPL2):S190.</p>  |   |
|    | <p>Dodany na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p>   |   |
|    | <p>Vogelzang NJ, Helle SI, Johannessen DC, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(suppl):abstr 5068.</p>  |   |
| 1  | <p>König F, Sartor O, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang N, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. 3-year follow-up of chemotherapy following radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts) with symptomatic bone metastases (mets) from alsympca. <i>Oncol Res Treat</i> 2014;37(suppl 1):86.</p>   | Wyniki analizy post-hoc                               |
| 4  |   |   |

| Nr     | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia  |
|--------|---|---|
|        | <p>Sartor O, Coleman RE, et al. 3-Year Follow-up of Chemotherapy Following Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients (Pts) with Symptomatic Bone Metastases (Mets) from Alsympca. <i>European journal of cancer</i> 2015;51(3):S477.</p>   |   |
|        | <p>Strölin P, Sartor O, et al. Safety of Cytotoxic Chemotherapy Following Radium-223 Chloride (Ra-223) Therapy in the Phase 3 Alsympca Study in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) with Bone Metastases. <i>Oncol Res Treat</i> 2014;37(suppl 1):60.</p>   |   |
|        | <p>Dodana na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p>   |   |
|        | <p>Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(suppl_6):abstr 19.</p>   |   |
| 1<br>5 | <p>König F, Vogelzang NJ, et al. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients with Bone Metastases Who Had Prior or No-Prior Docetaxel in the Phase 3 Alsympca Trial. <i>Oncology Research and Treatment</i> 2014;37(suppl1):59.</p>   | Trochę inne HR niż w publikacji z 2014 roku, błąd   |
|        | <p>Koenig F, Vogelzang NJ, et al. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients with Bone Metastases Who Had Prior or No-Prior Docetaxel (D) Therapy in the Phase 3 Alsympca Trial. <i>Onkologie</i> 2013;36(suppl7):77-8. DOI: 10.1159/000356365.</p>  |   |
| 1<br>6 | <p>Nilsson S., Schrader A.J., Kliment J., Solberg A., Franzén L., Bottomley D., Syndikus I., Parker C., Sartor O., Skjørestad I., Jensen T., Shan M., Coleman R. Long-term safety of radium-223 dichloride ( Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer ( CRPC) and bonemetastases from the phase 3 ALSYMPCA study. <i>European Urology, Supplements</i> 2013;12(6):178.</p> | Dostępny jest nowszy abstrakt (Nilsson 2014) na ten temat   |
| 1<br>7 | <p>Tomblyn M, Nilsson S, et al. Pain and Quality of Life (QoL) Analyses from the Phase 3 Randomized Alsympca Study with Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients with Bone Metastases. <i>Journal of urology</i> 2013;189(4):e293.</p>  | Dodatkowe wyniki dla niezdefiniowanych w publikacji głównej PK oraz ocena HRQoL pokrywająca się z przedstawioną w pełnej publikacji |
| 1<br>8 | <p>Oudard S, Angelergues A, Gonzalez Maeso I, Delanoy N, Flechon A, Özgüroğlu M, et al. Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) in post-docetaxel (D) setting. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(s4):iv273.</p>  | Wyniki dodatkowe lub dostępne w publikacji (w tym w postaci wyników bardziej aktualnych) albo w nowszym abstrakcie                  |
|        | <p>Parker C, Coleman RE, et al. Updated Survival, Quality of Life (QoL), and Safety Data of Radium-223 Chloride (Ra-223) in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) with Bone Metastases from the Phase 3 Double-Blind, Randomized, Multinational Study (Alsympca). <i>Annals of oncology</i> 2012;23(suppl9):ix296.</p>  |   |
|        | <p>Parker C, Nilsson S, et al. Updated Analysis of the Phase Iii, Double-Blind,</p>   |   |

| Nr | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia  |
|----|---|---|
|    | <p>Randomized, Multinational Study of Radium-223 Chloride in Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients with Bone Metastases (Alsympca). Journal of clinical oncology 2012;30(suppl18).</p> <p>Dodane na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p> <p>Heinrich D, Parker C, Shan M, Wilhelm S, Garcia-Vargas J, O'Bryan-Tear CG, Sartor O. Effects of radium-223 on total alkaline phosphatase (ALP) and prostate-specific antigen (PSA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA trial. Eur Urol Suppl.2014;13:e865.</p> <p>Michalski J, Sartor O, Parker C, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Skeletal-Related Events, External Beam Radiation Therapy (EBRT), and Pain on Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Updated Results From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. International Journal of Radiation Oncology. 2013;87(2_suppl):S108.</p> <p>Parker C, Heinrich D, Bottomley D, et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) on health-related quality of life (QoL) outcomes in the phase 3 ALSYMPCA study in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases. European Journal of Cancer. 2013;49(suppl_2):S689.</p> | konferencyjnym  |
| 19 | <p>Dodane na podstawie piśmiennictwa w raportach złożonych do AOTMiT:</p> <p>Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Vogelzang N. Radium-223 (Ra-223) safety and efficacy in prostate cancer with bone metastases: phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age. BJU International 2013;112(Supplement 1): abstract 24966.</p> <p>Michalski JM, Parker C, Sartor O, Vogelzang N, Haugen I, Wahba M, Nilsson S. Impact of Prior Docetaxel, Extent of Disease (EOD), and Prior Bisphosphonates (Bp) on Hematologic (Hema) Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Form ALSYMPCA. International Journal of Radiation Oncology. 2014;90(1_suppl):S441*</p> <p>Wiechmo P, Helle SI, Logue J, et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) efficacy and safety in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: Phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age groups. European Journal of Cancer. 2013;49(suppl_2):S690.</p>  | <p>Analiza podgrup (*w przypadku podgrupy pre/post DOC wyniki bezpieczeństwa takie same jak we włączonym abstrakcie Mellado 2014)</p> |
| 20 | <p>Amadori D, Rossetti C, Aglietta M, Messina C, Versari A, Vogelzang NJ, Sartor A, Coleman RE, Govi S, Fang F, Skjorestad I, Nilsson S, Parker C. 3-year safety follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (Pts) with castration resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (Mets) from ALSYMPCA. Annals of Oncology 2015;26(SUPPL6):vi55.</p> <p>Parker C, Vogelzang NJ, et al. 3-Year Safety Follow-up of Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Patients (Pts) with Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) and Symptomatic Bone Metastases (Mets) from Alsympca. Journal of clinical oncology 2015;33(suppl7):195.</p>   | <p>Wyniki jak w publikacji głównej lub w publikacji z aktualizacją wyników</p>  |

## 15.7.1 Pozostałe dowody naukowe dla kabazytakselu

Tab. 68. Pozostałe dowody naukowe dla kabazytakselu wykluczone z przeglądu systematycznego.

| N  | Publikacja   | Przyczyna   |
|--|--|---|
| r  |  | odrzużenia  |
| <b>Dowody dodatkowe (EAP, CUP i inne badania interwencyjne bez randomizacji)</b> |  |   |
| <b><u>okres do 2010: brak</u></b>  |  |   |
| <b><u>okres 01.2010-02.2015 wg Summers 2017:</u></b>                             |  |   |
| 1  | <p>Bracarda S, Gernone A, Gasparro D, et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Future Oncol</i> 2014;10:975-83.</p> <p>Di Lorenzo G, D'Aniello C, Buonerba C, et al. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. <i>Anti-Cancer Drugs</i> 2013;24:84-9.</p> <p>Castellano D, Anton Aparicio LM, Esteban E, et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: safety data from the Spanish expanded access program. <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2014;13:1165-73.</p> <p>Heidenreich A, Scholz HJ, Rogenhofer S, et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate use programme. <i>Eur Urol</i> 2013;63:977-82.</p> <p>Wissing MD, Van Oort IM, Gerritsen WR, et al. Cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of a compassionate use program in the Netherlands. <i>Clin Genitourin Canc</i> 2013;11(3):238-50e.231.</p> | <p>analiza bezpieczeństwa u &lt;500 chorych leczonych CAB</p> |
| 2  | <p>Buonerba C, Pond GR, Sonpavde G, et al. Potential value of Gleason score in predicting the benefit of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Future Oncol</i> 2013;9:889-97.</p>  | <p>analiza skuteczności</p>                                   |
| <b><u>okres 2015-2017:</u></b>   |  |   |
| 3  | <p>Cicero, G., R. De Luca, et al. (2017). Cabazitaxel in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Progressing after Docetaxel: A Prospective Single-Center Study. <i>Oncology (Switzerland)</i> 92(2): 94-100.</p> <p>Di Lorenzo, G., S. Bracarda, et al. (2016). Lack of Cumulative Toxicity Associated with Cabazitaxel Use in Prostate Cancer. <i>Medicine (United States)</i> 95(2).</p>   | <p>analiza bezpieczeństwa u &lt;500 chorych leczonych CAB</p> |
| 4  | <p>Saad F, Winquist E, et al. Efficacy, quality of life, and safety of cabazitaxel in Canadian metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated or not with prior abiraterone. <i>Can Urol Assoc J</i>. 2016 Mar-Apr;10(3-4):102-9.</p>  | <p>analiza jakości życia u &lt;100 chorych leczonych CAB</p>  |
| 5  | <p>Yokom, D. W., J. Stewart, et al. (2018). Prognostic and Predictive Clinical Factors in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel. <i>Can Urol Assoc J</i>.</p>   | <p>analiza skuteczności</p>                                   |
| <b>Efektywność praktyczna</b>  |  |   |
| <b><u>okres do 2010: brak</u></b>  |  |   |

| Nr  | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia                          |
|---|---|---|
| <b>okres 01.2010-02.2015 wg Summers 2017:</b> |   |   |
| 1   | <p>Lee JL, Park SH, Koh SJ, et al. Effectiveness and safety of cabazitaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma: Data on Korean patients obtained by the cabazitaxel compassionate-use program. <i>Cancer Chemoth Pharm</i> 2014;74:1005-13.</p> <p>Pripatnanont C, Srimuninnimit V, Reungpoca P, et al. Cohort compassionate use program with cabazitaxel plus prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel: data in Thai patients. <i>Urol</i> 2014;84:MP-16.2.</p>  | <p>niewłaściwa populacja - rasa azjatycka</p> |
| 2   | <p>Heck MM, Hoppner M, Horn T, Thalgott M, Gschwend JE, Retz M. Compassionate use of abiraterone and cabazitaxel: first experiences in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer patients. <i>Urologe A</i>. 2012;51:390-7.</p>   | <p>język niemiecki</p>                        |
| 3   | <p>Bahl A, Masson S, Malik ZI, et al. Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): final quality-of-life (QOL) results with safety data from the United Kingdom (UK) Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). <i>J Clin Oncol</i> 2013;31:abstr 31.</p> <p>Bracarda S, Hamzaj A, Sisani M, Di Lorenzo G, Marrocolo F, Del Buono S, et al. Potential predictive and prognostic factors for sequential treatment with abiraterone acetate and cabazitaxel in metastatic docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer (mDR-CRPC). <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(15):e16093.</p> <p>Caffo, O., E. Bria, et al. Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Are Primary Resistant (Pr) to the New Agent (Na)-Based Second Line: Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Subsequent Treatment with Another Na. <i>Journal of clinical oncology. Conference: 2017 genitourinary cancers symposium. United states 2017.</i></p> <p>Calvo OF, Parra EF, Perez-Valderrama B, Mellado B, Ochoa de Olza M, Castellano D, et al. Weekly cabazitaxel in "unfit" metastatic castration-resistant prostate cancer patients (mCRPC) progressing after docetaxel (D) treatment: Preliminary results of CABASEM-SOGUG phase II trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2015;33(7):167.</p> <p>Clement-Zhao A, Auwray M, Verret B, Vano YA, Angelergues A, Oudard S. Safety and efficacy of 2-weekly cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>J Clin Oncol</i>. 2015;33(7):284.</p> <p>Gernone A, Calderoni G, Vallarelli S, Montagna E, Pagliarulo A, Silvestris F. Safety of cabazitaxel in elderly patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel therapy. <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(15):e16081.</p> <p>Gonzalez I, Castellano DE, Esteban E, Arnillas QP, Munarriz J, Balea BC, et al. Consistent benefit survival with cabazitaxel (CBZ) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) in Spain: Updated results. <i>J Clin Oncol</i>. 2014;32(15):abstr e16088.</p> <p>Hague CJ, Kelly CLS, Cornthwaite SA, Birtle AJ. Treatment options in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen: A single UK cancer centre's experience using patients within the early access programme and cancer drugs fund. <i>Eur Urol Supplements</i>. 2013;12(6):171.</p> | <p>doniesienia konferencyjne</p>              |

| N Publikacja<br>r   | Przyczyna<br>odrzużenia |
|---|-------------------------|
| <p>Heidenreich A, Scholz HJ, Ozen H, et al. Safety of cabazitaxel plus prednisone (CBZ+P) in patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel (DOC): cohort compassionate use programme (CUP). <i>Ann Oncol</i> 2014;25:782P.</p>  |                         |
| <p>Houede N, Eymard JC, Tahar Z. Safety data of cabazitaxel in patients treated for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel treatment: results of a cohort of patients during the temporary authorization for use in France (ATU). <i>J Clin Oncol</i> 2012;30:abstr e15142.</p>  |                         |
| <p>Houts AC, Hennessy D, Walker MS, Nicacio L, Thompson SF, Miller PJE, et al. Community oncology treatment patterns and clinical effectiveness in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients who progressed after docetaxel. <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31:118.</p>   |                         |
| <p>Kellokumpu-Lehtinen PL, Marttila T, Hervonen P, Kataja VV, Utriainen T, Luukka M, et al. Biweekly cabazitaxel as post-docetaxel treatment for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Findings from an early safety analysis of the Prosty II trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2015;33(7):276.</p>   |                         |
| <p>Malik ZI, Di Lorenzo G, Basaran M, et al. Interim safety analysis of a compassionate-use program (CUP) and early-access program (EAP) providing cabazitaxel (Cbz) plus prednisone (P) to patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel. <i>J Clin Oncol</i> 2013;31:abstr 5055.</p>  |                         |
| <p>Malik ZI, Montazeri AH, Wong H, Eswarvee C. Post docetaxel treatment for castration-resistant prostate cancer (CRPC): Does sequencing matter? <i>J Clin Oncol</i>. 2012;30(15):e15135.</p>   |                         |
| <p>Mateo J, Fizazi K, Pezaro C, Loria Y, Mehra N, Albiges L, et al. Phase 1/2 trial of cabazitaxel with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel and abiraterone acetate: Phase 2 results. <i>J Clin Oncol</i>. 2015;33(7):268.</p>   |                         |
| <p>Nicacio L, Raina P, Sands R, Neibart S. Analysis of the USA postmarketing safety profile of cabazitaxel in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with a docetaxel-containing treatment regimen. <i>Ann Oncol</i>. 2012;23(s9):ix312-ix3.</p>   |                         |
| <p>Oudard S, Mercier F, Flechon A, Guillot A, Le Moulec S, Gravis G, et al. Efficacy of cabazitaxel and its relationship with predictors of poor response to second hormonal therapies (2d HT) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(6):137.</p>   |                         |
| <p>Oudard S, A. Angelergues, et al. (2015). Updated Results of the Flac European Database of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts) Treated with Life Extending Therapies in Post-Docetaxel (D) Setting. <i>European Journal of Cancer</i> 51((Oudard S.; Angelergues A.; Delanoy N.) European Hospital Georges Pompidou, Medical Oncology, Paris, France): S489.</p> |                         |
| <p>Pezaro C, Le Moulec S, Albiges L, Omlin A, Loria Y, Bianchini D, et al. Response to cabazitaxel in CRPC patients previously treated with docetaxel and abiraterone acetate. <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(6):155.</p>   |                         |
| <p>Pfister D, Porres D, Piper C, Merseburger AS, Klotz T, Heidenreich A. Comparison of second-line treatments in patients with castration-resistant prostate cancer with PSA relapse after or during docetaxel chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i>. 2012;30(5):abstr 243.</p>   |                         |



| N<br>r                 | Publikacja  | Przyczyna<br>odrzućenia  |
|------------------------|---|--|
|                        | <p>Saad F, Winquist E, Hubay S, Berry SR, Assi H, Levesque E, et al. Efficacy and quality of life (QoL) of cabazitaxel/prednisone (Cbz) in Canadian metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) with or without prior abiraterone acetate (Abi). <i>J Clin Oncol</i>. 2014;32(15):5062.</p> <p>Sonpavde G, Bhor M, Hennessy D, Bhowmik D, Shen L, Nicacio L, et al. Outcomes with different sequences of cabazitaxel and abiraterone acetate following docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). <i>Eur J Cancer</i>. 2013;49:S698.</p> <p>Sridhar SS, Winquist E, Hubay S, et al. Cabazitaxel in docetaxel-pretreated metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Canadian experience. <i>J Clin Oncol</i> 2013;31:abstr e16082.</p> |  |
| 4                      | Höfner T, Vallet S, Hadaschik BA, Pahernik S, Duensing S, Hohenfellner M, Jäger D, Grüllich C. Docetaxel followed by abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and predictive parameters in a large single center cohort. <i>World J Urol</i> . 2015 Jun;33(6):833-9.  | <10 chorych leczonych CAB  |
| 5                      | Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. <i>Eur Urol</i> . 2014;66(3):459-65.   | <20 chorych leczonych CAB  |
| 6                      | Wissing MD, Coenen JL, van den Berg P, Westgeest HM, van den Eertwegh AJ, van Oort IM, et al. CAST: A retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. <i>International journal of cancer Journal international du cancer</i> . 2015;136(6):E760-72.  | niewłaściwa dawka - część chorych leczona od początku CAB 20 mg/m <sup>2</sup> |
| <b>okres 2015-2017</b> |   |  |
| 7                      | <p>Al Nakouzi N, Le Moulec S, et al. Cabazitaxel Remains Active in Patients Progressing after Docetaxel Followed by Novel Androgen Receptor Pathway Targeted Therapies. <i>Eur Urol</i> 2015;68(2): 228-35.</p> <p>Francini, E., A. I. Fiaschi, et al. (2015). Tolerability of Cabazitaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing after Docetaxel and Abiraterone Acetate: A Single-Institution Experience. <i>Anti-Cancer Drugs</i> 26(8): 884-887.</p> <p>Sella A, Sella T, Peer A, Berger R, Frank SJ, Gez E, et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. <i>Clin Genitourin Canc</i>. 2014;12(6):428-32.</p>  | sekwencja DOC-AA/ENZ-CAB   |
| 8                      | <p>Al-Batran, S. E., C. Lange, et al. (2015). Quality-of-Life (Qol) of Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Treated with Cabazitaxel-Results from the Non-Interventional Study Qolitime. <i>Oncology Research and Treatment</i> 38((Al-Batran S.-E.) Hospital Nordwest, Institute of Clinical Research, Frankfurt, Germany): 81.</p> <p>Angelergues, A., A. J. Birtle, et al. (2016). Efficacy of Cabazitaxel, Abiraterone, Enzalutamide and Docetaxel Sequence in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) in Real Life Practice: The Multinational, Retrospective, Observational Cats Study. <i>Annals of Oncology</i> 27((Angelergues A.; Delanoy N.; El Awadly N.; Oudard S.) Department of Medical Oncology, Hopital</p>                    | doniesienia konferencyjne  |

| Nr | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|----------------------|
|    | <p>European George Pompidou, Paris, France).</p> <p>Aparicio, A., L. Xiao, et al. (2017). The Aggressive Variant Prostate Carcinoma (Avpc) Molecular Signature (-Ms) and Platinum-Sensitivity in Castration Resistant Prostate Cancer (Crpc). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35(15).</p> <p>Bilen, M. A., D. H. Cauley, et al. (2016). Safety of Same-Day Pegfilgrastim Administration and Incidence of Cystitis and Ureteritis in Mcrpc Treated with Cabazitaxel ± Carboplatin. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34((Bilen M.A.; Cauley D.H.; Atkinson B.J.; Chen H.-C.; Kaya D.; Wang X.; Vikram R.; Tu S.-M.; Corn P.G.; Kim J.) University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, United States).</p> <p>Caffo O, Bria E, et al. Outcomes of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts) Treated with Different New Agents (Nas) Sequence in Post-Docetaxel (Doc) Setting: Final Analysis from a Multicenter Italian Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017;35(15).</p> <p>Caffo, O., E. Biasco, et al. (2016). Outcomes of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts) Treated with Different New Agents (Nas) Sequence in Post-Docetaxel (Doc) Setting. An Updated Analysis from a Multicenter Italian Study. <i>Annals of Oncology</i> 27((Caffo O.) Oncology, Ospedale Santa Chiara, Trento, Italy).</p> <p>Caffo, O., U. De Giorgi, et al. (2015). Activity of New Agents (Nas) as Third-Line Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts) Showing a Primary Resistance (Pres) to Nas-Based Second Line Therapy after Docetaxel (Doc): Preliminary Results from a Multicenter Italian Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33(7).</p> <p>Cheng, W. Y., R. Miao, et al. (2016). Patient Characteristics and Overall Survival (Os) in the Post-Docetaxel Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Community Setting. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> 25((Cheng W.Y.; Duh M.S.) Analysis Group, Inc., Boston, United States): 556.</p> <p>Chowdhury, S., A. J. Birtle, et al. (2017). Real-World Outcomes in Second-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc): The Prostate Cancer Registry. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35(15).</p> <p>Delanoy, N., A. Angelergues, et al. (2017). Sequencing in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc): Updated Results of the Flac International Database. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35(6).</p> <p>González-Maeso I, Lainez N, et al. Predictors for Survival with Cabazitaxel (Cbz) in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc): Long Term Follow-up of the Spanish Registry. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017;35(6).</p> <p>Hammerer, P., S. E. Al-Batran, et al. (2016). Effect of Psa Response on Overall and Progression-Free Survival in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Treated with Cabazitaxel (Caba): The Noninterventional Study Qolitime. <i>European Urology, Supplements</i> 15(3): e768.</p> <p>Hofheinz, R. D., S. E. Al-Batran, et al. (2015). Qolitime: Quality-of-Life (Qol) Analysis of Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Treated with Cabazitaxel in Daily Clinical Practice. <i>European Journal of Cancer</i> 51((Hofheinz R.D.) University Hospital Mannheim, Interdisciplinary Tumor Center, Mannheim, Germany): S499.</p> <p>Malik, Z., G. Di Lorenzo, et al. (2015). Cohort Compassionate-Use Program and Early Access Program with Cabazitaxel Plus Prednisone in Patients with</p> |                      |

| N<br>r | Publikacja  | Przyczyna<br>odrzućenia |
|--------|---|-------------------------|
|        | <p>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Previously Treated with Docetaxel: Analysis by Age Group. <i>BJU International</i> 115((Malik Z.) Clatterbridge Cancer Centre, Bebington, United Kingdom): 61-62.</p>  |                         |
|        | <p>Malik, Z., G. Di Lorenzo, et al. (2015). Regional Analysis of a Cohort Compassionate-Use Program and Early Access Program with Cabazitaxel Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Previously Treated with Docetaxel. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 11((Malik Z.) Clatterbridge Cancer Centre, Bebington, United Kingdom): 37.</p>                           |                         |
|        | <p>Maluf, F. C., D. Cubero, et al. (2017). Cabazitaxel Plus Prednisone and Prophylaxis of Neutropenia Complications in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Failure to Docetaxel: A Multicenter, Noncomparative, Open-Label, Phase Iv Study. <i>Annals of Oncology</i> 28((Maluf F.C.) Clinical Oncology Department, Hospital Beneficencia Portuguesa of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil): v280.</p> |                         |
|        | <p>Manneh Kopp, R., T. Alonso Gordo, et al. (2015). Cabazitaxel for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Real Data in Real Life. <i>European Journal of Cancer</i> 51((Manneh Kopp R.; Celiz P.; Sepúlveda J.M.; CastellanoGauna D.) Hospital Universitario 12 De Octubre, Oncología Médica, Madrid, Spain): S499-S500.</p>  |                         |
|        | <p>Mansueto, G., M. De Tursi, et al. (2015). Cabazitaxel after Docetaxel in Patients with Metastatic, Castration-Resistant, Prostate Cancer (Mcrpc): A Prospective, Observational Study About Toxicity Profile and Quality of Life. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33(15).</p>   |                         |
|        | <p>Ng, S., F. Parnis, et al. (2015). Cabazitaxel Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Australian Early Access Program Safety and Quality of Life Analyses. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 11((Ng S.) St John of God Private Hospital, Subiaco, Australia): 60-61.</p>  |                         |
|        | <p>Oh, W. K., R. Miao, et al. (2016). Treatment Sequences, Patient Characteristics, and Overall Survival of Patients with Post-Docetaxel Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the Community Setting. <i>Value in Health</i> 19(3): A139.</p>  |                         |
|        | <p>Oh, W. K., R. Miao, et al. (2015). Clinical Features and Overall Survival (Os) in Patients (Pts) with Post-Docetaxel (Dtx) Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Receiving Second-Line (2l) Therapy in the Community Setting. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33(15).</p>  |                         |
|        | <p>Parente, P., Z. Malik, et al. (2015). Cabazitaxel Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Previously Treated with Docetaxel: Analysis by Age Group. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 11((Parente P.) Monash University, Melbourne, Australia): 61.</p>  |                         |
|        | <p>Pichler, A., G. Barnes, et al. (2017). Health-Related Quality of Life (Hrql) in Patients (Pts) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Treated with CABazitaxel (Cbz) in a Prospective Observational Study (Capristana). <i>Annals of Oncology</i> 28((Pichler A.) Department of Hematology and Oncology, Landeskrankenhaus LKH Leoben, Leoben, Austria): v281.</p>   |                         |
|        | <p>Rossetti, S., C. Cavaliere, et al. (2017). CABacy- Evaluating CABazitaxel Efficacy by Patterns of Treatment and Disease in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients: A 5 Years, "Real Life", Mono-Institutional Experience. <i>Annals of Oncology</i> 28((Rossetti S.) Division of Medical Oncology, Department of</p>   |                         |

| N | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia |
|---|---|----------------------|
| r | <p>Uro-Gynaecological Oncology, Istituto Nazionale Tumori - I.R.C.C.S - Fondazione Pascale, Naples, Italy): vi21-vi22.</p> <p>Sala, N., M.J. Méndez-Vidal, et al. (2017). Predictors of Long-Term Response to Abiraterone Acetate with Prednisone and CAB azitaxel after First-Line Docetaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc): Subgroup Analysis of a Prospective Observational Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35(6).</p> <p>Stenner, F., D. Betticher, et al. (2015). Quality of Life (Qol) and Patterns of Care in Second Line Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) after Prior Chemotherapy Docetaxel Chemotherapy: Results of a Prospective Swiss Observational Treatment Registry (Seqond). <i>Oncology Research and Treatment</i> 38((Stenner F; Rothschild S.) Universitätsspital Basel, Onkologie, Basel, Switzerland): 80.</p> <p>Synek, S. (2014). Combination CAB azitaxel Plus Filgrastim in Treating Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> 20(3): 13-14.</p> <p>Taylor, S. and S. Sundar (2016). Tolerability and Efficacy of Lower Dose of Cabazitaxel (20mg/M2) in Castration-Refractory Prostate Cancer (Crpc). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34((Taylor S.; Sundar S.) Nottingham University Hospital NHS Trust, Nottingham, United Kingdom; Nottingham University Hospitals NHS Trust - City Hospital, Consultant Medical Oncologist, Nottingham, United Kingdom).</p> <p>Veccia, A., O. Caffo, et al. (2015). Impact of New Agents (Nas) on Post-Docetaxel (Doc) Survival of Octogenarians with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts): Results of an Italian Multicenter Retrospective Study (Delphi Study). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33(15).</p> <p>Wallis, C. J. D., R. Satkunasivam, et al. (2017). Population-Based Analysis of Treatment Toxicity among Men with Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Canadian Urological Association Journal</i> 11(6): S250-S251.</p> <p>Yokom, D., N. S. Alimohamed, et al. (2015). A Retrospective Analysis of Clinical Factors Influencing Response to Treatment with CAB azitaxel in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33(7).</p> <p>Zschäbitz, S., S. Vallet, et al. (2016). Analysis of Efficacy of CAB azitaxel Treatment in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer in Second and Later Lines. Single Center Experience. <i>Oncology Research and Treatment</i> 39((Zschäbitz S.; Vallet S.; Spath C.; Jäger D.; Grüllich C.) Universitaetsklinikum Heidelberg, Med. Klinik VI, Med. Onkologie, Heidelberg, Germany): 268.</p> <p>Zschaebitz, S., S. Vallet, et al. (2016). Clinical Factors Predictive for Efficacy of Treatment with CAB azitaxel in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) in Second and Later Lines. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 34((Zschaebitz S.; Vallet S.; Duensing S.; Hadaschik B.; Jäger D.; Pahernik S.; Spath C.; Hohenfellner M.; Grüllich C.) National Center for Tumor Diseases, Heidelberg, Germany; National Center for Tumor Diseases, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; University Hospital Heidelberg, Department of Urology, Heidelberg, Germany; Universitaetsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany).</p> |                      |
| 9 | Bandini, M., R. S. Pompe, et al. (2018). Improved Cancer-Specific Free Survival and Overall Free Survival in Contemporary Metastatic Prostate Cancer Patients:  | brak oddzielnych     |

| Nr | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia  |
|----|---|---|
| 1  | A Population-Based Study. <i>Int Urol Nephrol</i> 50(1): 71-78.<br>Caffo, O., C. Ortega, et al. (2015). Clinical Outcomes in a Contemporary Series of "Young" Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Who Were 60 Years and Younger. <i>Urol Oncol</i> 33(6): 265 e215-221.  | wyników dla CAB   |
| 1  | Bando, Y., N. Hinata, et al. (2017). Activity of Cabazitaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Treatment with Single or Dual Regimens of Novel Androgen Receptor-Targeting Agents. <i>Medical Oncology</i> 34(9).  | niewłaściwa populacja - rasa azjatycka  |
| 1  | Bilen, M. A., D. H. Cauley, et al. (2017). Safety of Same-Day Pegfilgrastim Administration in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel with or without Carboplatin. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 15(3): e429-e435.  | heterogeniczna populacja - z/bez karboplatyny, różne linie leczenia, z/bez wcześniejszego DOC |
| 1  | Dragomir, A., J. Rocha, et al. (2017). Treatment Patterns and Trends in Patients Dying of Prostate Cancer in Quebec: A Population-Based Study. <i>Current Oncology</i> 24(4): 240-248.  | niewłaściwa interwencja - brak  |
|    | Flaig, T. W., R. C. Potluri, et al. (2016). Treatment Evolution for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Recent Introduction of Novel Agents: Retrospective Analysis of Real-World Data. <i>Cancer Medicine</i> 5(2): 182-191.  | kabazytakselu   |
|    | Flaig, T. W., R. C. Potluri, et al. (2017). Disease and Treatment Characteristics of Men Diagnosed with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer in Real Life: Analysis from a Commercial Claims Database. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> 15(2): 273-279.e271.  | język portugalski   |
| 1  | Maireles, S., I. Augusto, et al. (2015). Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>Arquivos de Medicina</i> 29(1): 2-5.   | niewłaściwa dawka CAB, populacja azjatycka  |
| 1  | Uemura, K., T. Kawahara, et al. (2017). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Prognosis in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Received Cabazitaxel Chemotherapy. <i>BioMed Research International</i> 2017((Uemura K., me gumayaneyan@yahoo.co.jp; Kawahara T., takashi_tk2001@yahoo.co.jp; Izumi K., koji.izumi522@gmail.com; Teranishi J.-I., jteran@yokohama-cu.ac.jp; Yumura Y., yumura@yokohama-cu.ac.jp; Miyoshi Y., miyoyasu@med.yokohama-cu.ac.jp; Uemura H., hu0428@yokohama-cu.ac.jp) Departments of Urology and Renal Transplantation, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan). | populacja azjatycka   |
| 1  | Uemura, K., Y. Miyoshi, et al. (2018). Prognostic Value of an Automated Bone Scan Index for Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel. <i>BMC Cancer</i> 18(1): 501.  | heterogeniczna populacja (chorzy obejmujący   |
| 1  | Wallis, C. J. D., R. Satkunasivam, et al. (2017). Population-Based Analysis of Treatment Toxicity among Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Phase Iv Study. <i>Urology</i> .   | heterogeniczna populacja (chorzy obejmujący   |

| Nr                        | Publikacja  | Przyczyna odrzucenia   |
|---------------------------|---|--|
|                           |   | również 1 linię leczenia), nieanalizowane nigdzie indziej PK                                       |
| 18                        | Zschabitz, S., S. Vallet, et al. (2017). Efficacy of CAB azitaxel Treatment in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer in Second and Later Lines. An Experience from Two German Centers. J Cancer 8(4): 507-512.  | nie wiadomo czy chorzy leczeni CAB byli wcześniej leczeni DOC                                      |
| <b>Opracowania wtórne</b> |   |  |
| 1                         | von Eyben, F. E., G. Roviello, et al. Third-Line Treatment and (177)Lu-Psma Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017.  | sekwencja DOC-AA/ENZ-CAB   |
| 2                         | Maines F, Caffo O, et al. Sequencing New Agents after Docetaxel in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Anticancer Research 2015;35(6): 3716.<br><br>Maines, F., O. Caffo, et al. (2015). Sequential Use of New Agents (Nas) after Docetaxel (Doc) First Line in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Mcrpc) Patients (Pts): A Pooled-Analysis of the Published Studies. Journal of Clinical Oncology 33(7).                              | doniesienia konferencyjne  |
| 3                         | Maines F, Caffo O, et al. Sequencing New Agents after Docetaxel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Critical Reviews in Oncology/ Hematology 2015;96(3):498-506.  | badania zawężone w kryteriach włączenia do raportujących OS w postaci miesięcznych odsetków        |
| 4                         | Song, P., C. Huang, et al. (2018). The Efficacy and Safety Comparison of Docetaxel, Cabazitaxel, Estramustine, and Mitoxantrone for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis. International Journal of Surgery 56((Song P., syhlzu@163.com; Wang Y., yanwangzhu@163.com) Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan Province, China): 133-140.   | metanaliza przeprowadzona na heterogenicznej populacji (chorzy leczeni i nieleczeni wcześniej DOC) |
| 5                         | Wang, Y., H. Zhang, et al. (2018). Effectiveness and Tolerability of Targeted Drugs for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology((Wang Y.; Zhang H.; Shen W.; He P.; Zhou Z., zhansongzhou96@sina.com) Center of Urology, Southwest hospital Army Medical University, No. 30, Gaotanyan Street, Shapingba District, Chongqing, China): 1-18. | brak wyników dla CAB   |

| Nr                      | Publikacja   | Przyczyna odrzucenia   |
|-------------------------|--|--|
| <b>Spoza przeglądu:</b> |  |  |
| 6                       | Kearns B, Lloyd Jones M, Stevenson M, Littlewood C. Cabazitaxel for the second-line treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2013 Jun;31(6):479-88. doi: 10.1007/s40273-013-0050-9.  | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów SR (brak przeszukiwania baz danych i podania włączonych badań)             |
| 7                       | Nightingale G, Ryu J. Cabazitaxel (Jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>P T</i> . 2012 Aug;37(8):440-8.   | Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów SR – brak wyraźnego stwierdzenia ile badań zostało włączonych do przeglądu |
| 8                       | Seal BS, Asche CV, et al. Efficacy, Patient-Reported Outcomes (Pros), and Tolerability of the Changing Therapeutic Landscape in Patients with Metastatic Prostate Cancer (Mpc): A Systematic Literature Review. <i>Value in Health</i> 2013;16(5): 872-90.   | Brak jasnego stwierdzenia jakie i ile badań dotyczą populacji po DOC   |
| <b>BAZA CRD:</b>        |  |  |
| 9                       | National Horizon Scanning Centre. Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHS). Horizon Scanning Technology Briefing. 2009.   | krótkie podsumowanie dowodów naukowych, brak informacji o przeszukiwanych bazach danych                                |
| 10                      | Nachtnebel A. Second-line chemotherapy with cabazitaxel (Jevtana®) for the treatment of castration-resistant metastatic prostate cancer. Horizon Scanning in Oncology Nr. 016. Vienna, February 2011.<br><br>Adams E. Treatments for metastatic castrate-resistant prostate cancer. Boston: VA Technology Assessment Program (VATAP) 2010. | 1 autor opracowania  |
| 11                      | Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer. NIHR Health Technology Assessment programme.  | nie odnaleziono pełnego tekstu   |
| 12                      | IQWiG. Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Cabazitaxel - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)]  | opracowanie wtórne   |

| N | Publikacja   | Przyczyna odrzucenia   |
|---|--|--|
| r | Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG - Berichte 114. 2012.   | niesystematyczne - brak strategii wyszukiwania                       |
| 1 | BlueCross BlueShield Association. Special report: treatments for castration-resistant metastatic prostate cancer. Chicago: Blue Cross BlueShield Association (BCBS). TEC Assessment 27(7). 2012. | przeгляд niesystematyczny (wyszukiwanie prowadzone w 1 bazie danych) |

## 15.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i wtórnych



Tab. 69. Ocena krytyczna badania TROPIC.

| TROPIC  |                         |  |  |  |                               |
|---|-------------------------|--|--|--|-------------------------------|
| Metoda badania  | Lokalizacja             | Populacja i horyzont czasowy   | Interwencje  | Punkty końcowe   | Ocena jakości badania         |
| wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne 3. fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą otwartą  | 146 ośrodków, 26 państw | chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby po leczeniu docetakselem, <b>N=755*</b><br><br>horyzont czasowy: mediana: 12,8 miesiąca (IQR 7,8-16,9) | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 1 godz. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=378**</li> <li>MIT 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 15-30 min. co 21 dni + prednizon 10 mg/d, N=377*</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>przeżycie całkowite;</b></li> <li>złożony punkt końcowy (przeżycie wolne od progresji choroby); progresja PSA; progresja nowotworu; progresja bólu; zgon;</li> <li>odpowiedź PSA; progresja PSA;</li> <li>obiektywna odpowiedź w oparciu o kryteria RECIST w przypadku chorych z chorobą możliwą do zmierzenia;</li> <li>odpowiedź na ból lub progresja bólu;</li> <li>czas do progresji nowotworu (wg RECIST);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul> | Wg AOTMIT: IIA<br>Wg JADAD: 3 |
| <b>Kryteria włączenia</b>   |                         |  | <b>Kryteria wykluczenia</b>  |  |                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>mężczyźni w wieku ≥18 lat; stan sprawności w skali ECOG 0-2;</li> <li>przerzutowy rak gruczołu krokowego z progresją choroby po leczeniu docetakselem;</li> <li>w przypadku pacjentów z możliwą do zmierzenia chorobą, wymagana udokumentowana progresja wg RECIST i obecność co najmniej jednej zmiany przerzutowej w trzewiach lub tkankach miękkich;</li> <li>w przypadku pacjentów z niemożliwą do zmierzenia chorobą, wymagany wzrost stężenia PSA w surowicy krwi lub pojawienie się co najmniej jednej zmiany przerzutowej udowodnionej radiograficznie.</li> </ul> |                         |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie mitoksantromem;</li> <li>radioterapia co najmniej 40% szpiku kostnego;</li> <li>leczenie przeciwnowotworowe inne niż analogi hormonu uwalniającego hormon luteinizujący stosowane w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.</li> </ul> |  |                               |
| <b>Komentarz</b>  |                         |  |  |  |                               |
| w przypadku braku dostępności prednizonu, chorym podawano prednizolon; * N=155 dla docelowej populacji w raporcie; ** N=78 dla docelowej populacji w raporcie; * N=77 dla docelowej populacji w raporcie.   |                         |  |  |  |                               |

**Tab. 70. Ocena krytyczna badania COU-AA-301.**

| COU-AA-301  |                           |  |   |  |   |
|---|---------------------------|--|---|--|---|
| Metoda badania  | Lokalizacja               | Populacja i horyzont czasowy   | Interwencje   | Punkty końcowe   | Ocena jakości badania   |
| wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby   | 147 ośrodków w 13 krajach | dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na DOC,<br><b>N=1195</b><br><br>horyzont czasowy: mediana 12,8/akt. mediana 20,2 mies. | <ul style="list-style-type: none"> <li>ABI 1000 mg/d p.o. (4 tabl. po 250 mg; co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku) co 28 dni, N=797</li> <li>PLA 4 tabl./d p.o. (co najmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku) co 28 dni, N=398</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>przeżycie całkowite;</b></li> <li>czas do progresji PSA wg PCWG2;</li> <li>przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby;</li> <li>odpowiedź na leczenie wg PSA;</li> <li>odpowiedź na ból i progresja bólu oraz czas do progresji bólu;</li> <li>paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność;</li> <li>czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność oraz czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność;</li> <li>czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym;</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul> | Wg AOTMIT: IIA<br>Wg JADAD: 5<br>Wg Cochrane: niskie ryzyko błędów* |
| <b>Kryteria włączenia</b>   |                           |  | <b>Kryteria wykluczenia</b>   |  |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub charakteru drobnokomórkowego</li> <li>progresja choroby wg kryteriów Prostate Cancer Working Group (ciągły wzrost PSA określoną w wartości potwierdzonej w dwóch kolejnych pomiarach) lub radiologiczna progresja w tkance miękkiej lub kościach z/lub bez progresją w ocenie stężenia PSA</li> <li>• kastracja chemiczna lub chirurgiczna, trwająca supresja androgenów – stężenie testosteronu w</li> </ul> |                           |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: AspAT lub AlAT <math>\geq 2,5 \times</math> GGN (u pacjentów z przerzutami w wątrobie AspAT lub AlAT <math>\leq 5 \times</math> GGN było dozwolone)</li> <li>stężenie bilirubiny w surowicy <math>\geq 1,5 \times</math> GGN (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta)</li> </ul> |  |   |

|  |   |
|--|---|
| <p>surowicy <math>\leq 50</math> ng/dl (<math>\leq 2,0</math> nmol/l)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niepowodzenie leczenia docetakselem - nie więcej niż 2 rodzaje chemioterapii</li> <li>mężczyźni w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>status sprawności wg ECOG <math>\leq 2</math></li> <li>stężenie hemoglobiny <math>\geq 9,0</math> g/dl</li> <li>liczba płytek krwi <math>\geq 100000/\mu\text{l}</math></li> <li>stężenie albuminy w surowicy <math>\geq 3,0</math> g/dl</li> <li>stężenie kreatyniny w surowicy <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN lub klirens kreatyniny <math>\geq 60</math> ml/min.</li> <li>stężenie potasu w surowicy <math>\geq 3,5</math> mmol/l</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>poważna współistniejąca choroba niezłośliwa, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP <math>\geq 160</math> mmHg lub rozkurczowe BP <math>\geq 95</math> mmHg), zaburzenia funkcji przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, klinicznie istotna choroba serca</li> <li>wcześniejsze stosowanie ketokonazolu</li> </ul> |
| <p>Komentarz</p>   |   |
| <p>* nieznanne ryzyko w domenie selektywne raportowanie.</p>   |   |

Tab. 71. Ocena krytyczna badania AFFIRM.

| AFFIRM   |                                  |  |  |   |   |
|--|----------------------------------|--|--|---|---|
| Metoda badania   | Lokalizacja                      | Populacja i horyzont czasowy   | Interwencje  | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania   |
| <p>wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3, z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> | <p>156 ośrodków w 15 krajach</p> | <p>dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po zastosowaniu chemioterapii opartej na docetakselu,<br/><b>N=1199</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ENZ 160 mg/dobę p.o. w pojedynczej dawce (4 x 40 mg), lek powinien być przyjmowany w tym samym czasie każdego dnia, N=800</li> <li>PLA (Labrasol®) w formie kapsułek identycznych do</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>przeżycie całkowite;</b></li> <li>jakość życia;</li> <li>progresja PSA;</li> <li>przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby;</li> <li>przeżycie wolne od</li> </ul> | <p>Wg AOTMIT: IIA<br/>Wg JADAD: 5<br/>Wg Cochrane: niskie ryzyko błędu*</p> |

|  |  |   |   |   |  |
|--|--|---|---|---|--|
|  |  | <p>horyzont czasowy:<br/>mediana 14,4 mies.</p> | <p>ENZ, podanie identyczne do ENZ (ten sam sposób i częstotliwość), N=399</p>   | <p>zdarzeń kostnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg PSA;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie tkanek miękkich;</li> <li>• odpowiedź na leczenie na podstawie oceny jakości życia;</li> <li>• nasilenie bólu;</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul> |  |
| <p><b>Kryteria włączenia</b></p>   |  |   | <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego;</li> <li>• stężenie testosteronu w surowicy krwi &lt;50 ng/dl (&lt;1,7 nmol/l) podczas wizyty przesiewowej;</li> <li>• trwająca terapia, polegająca na inaktywacji androgenów poprzez ciągłe ograniczenie uwalniania hormonu gonadotropiny (GnRH) lub orchiectomię (kastracja medyczna lub chirurgiczna); u chorych bez przeprowadzonej orchiectomii w okresie leczenia konieczne jest zapewnienie efektywnego utrzymania stężenia GnRH;</li> <li>• utrzymanie stałego dawkowania bisfosfonianem w okresie <math>\geq 4</math> tyg. u chorych, przyjmujących te leki;</li> <li>• progresja CRPC (oznaczona za pomocą stężenia PSA lub obrazowania po chemioterapii opartej na docetakselu), zdefiniowana za pomocą co</li> </ul> |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka współistniejąca choroba/infekcja/zaburzenie mogące wpłynąć na udział chorego w badaniu;</li> <li>• przerzuty do mózgu lub aktywne choroby zewnątrzoponowe;</li> <li>• całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych &lt;1 500/<math>\mu</math>l, liczba płytek krwi &lt;100 000/<math>\mu</math>l i stężenie hemoglobiny &lt;5,6 mmol/l (9 g/dl) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• całkowite stężenie bilirubiny, aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) ponad 2 razy większe od górnej granicy normy;</li> <li>• stężenie kreatyniny &gt;177 <math>\mu</math>mol/l (&gt;2 mg/dl);</li> <li>• stężenie albuminy we krwi &lt;30 g/l (3,0 g/dl);</li> <li>• przerzuty w okresie ostatnich 5 lat inne niż leczony nieczerniakowaty</li> </ul> |   |  |

|   |  |
|---|--|
| <p>najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ co najmniej trzy kolejne, rosnące oznaczenia stężenia PSA, w odstępie co najmniej tyg., stężenie PSA podczas badania przesiewowego <math>\geq 2</math> ng/ml;</li> <li>○ postępująca choroba tkanek miękkich (na podstawie RECIST);</li> <li>○ postępująca choroba kości (<math>\geq 2</math> zmiany chorobowe wykryte za pomocą obrazowania kości).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>\leq 2</math> schematy chemioterapii opartej na <math>\geq 1</math> schemat docetakselu;</li> <li>● stan sprawności 0-2 wg ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group);</li> <li>● szacowana długość życia <math>\geq 6</math> m-cy;</li> <li>● chorzy będący w stanie połykać lek i zgadzający się z wymaganiami badania;</li> </ul> | <p>rak skóry;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● leczenie antagonistami receptorów androgenowych, inhibitorem 5-<math>\alpha</math>-reduktazy, estrogenami lub chemioterapią w przebiegu 4 tyg. od włączenia do badania;</li> <li>● szczepienia terapeutyczne, stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego;</li> <li>● stosowanie ziół mogących zmniejszyć stężenie PSA, stosowane systemowo kortykosteroidy w dawce większej niż równoważnik 10 mg prednizonu/prednizolonu na dobę w okresie 4 tyg. od włączenia do badania;</li> <li>● progresja choroby w trakcie leczenia ketokonazolem;</li> <li>● radioterapia w okresie 3 tyg. lub leczenie radionuklidami w okresie 8 tyg. od włączenia do badania;</li> <li>● zamiar leczenia paliatywnego w celu łagodzenia bólu kości;</li> <li>● strukturalnie niestabilne zmiany kostne sugerujące możliwość wystąpienia złamań;</li> <li>● istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe;</li> <li>● napad drgawkowy w wywiadzie i inne.</li> </ul> |
| <p><b>Komentarz</b></p>   |  |
| <p>* nieznane ryzyko w domenie selektywne raportowanie.</p>   |  |

**Tab. 72. Ocena krytyczna badania ALSYMPCA.**

ALSYMPCA

| Metoda badania  | Lokalizacja               | Populacja i horyzont czasowy   | Interwencje  | Punkty końcowe  | Ocena jakości badania  |
|---|---------------------------|--|--|---|--|
| wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3. z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby | 136 ośrodków w 19 krajach | chorzy z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie CRPC, z progresją choroby, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych.<br><b>N=921</b><br><br>horyzont czasowy:<br>mediana: bd (planowany okres obserwacji 3 lata) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAD 50 kBq/kg mc. Co 4 tyg. (łącznie 6 podań), N=614</li> <li>• PLA podawane w taki sam sposób i w takiej samej postaci jak interwencja, N=307</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeżycie całkowite;</b></li> <li>• czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym</li> <li>• czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>• normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej</li> <li>• czas do zwiększenia stężenia PSA</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia</li> <li>• <math>\geq 30\%</math> zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku</li> <li>• czas do pierwszego użycia opioidów</li> <li>• jakość życia</li> <li>• zdarzenia niepożądane.</li> </ul> | <p>Wg AOTMIT: IIA<br/>Wg JADAD: 4<br/>Wg Cochrane: niskie ryzyko błęd*</p> |
| Kryteria włączenia  |                           |  | Kryteria wykluczenia   |   |  |

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA <math>\geq 5</math> ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej])</li> <li>• <math>\geq 2</math> przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym</li> <li>• choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem ze-wnątrzną radioterapią (EBRT) wymagany przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni</li> <li>• brak przerzutów do narządów trzewnych</li> <li>• zastosowanie najlepszej standardowej opieki</li> <li>• brak intencji zastosowania chemioterapii cyto-toksycznej w najbliższych 6 miesiącach</li> <li>• wcześniejsze leczenie docetakselem <math>\bar{w}</math> stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• stopień sprawności ECOG 0-2</li> <li>• przewidywana dalsza długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>• odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek</li> <li>• konkretne wartości wybranych parametrów laboratoryjnych.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi</li> <li>• obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie)</li> <li>• wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego</li> <li>• inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat</li> <li>• zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek</li> <li>• chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie, lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii</li> <li>• radioterapia połowy ciała</li> <li>• ogólnoustrojowa radioterapia z wykorzystaniem preparatów radioizotopowych w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie</li> <li>• przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania</li> <li>• terapia z zastosowaniem Ra-223.</li> </ul> |
| <p><b>Komentarz</b></p>  |   |
| <p>* nieznane ryzyko w domenie selektywne raportowanie.</p>  |   |

**Tab. 73. Ocena krytyczna badania Angelergues 2018.**

| Angelergues 2018        |                               |                 |              |                 |       |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------|--------------|-----------------|-------|
| Metoda i rodzaj badania | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji | Populacja, N | Interwencja*, N | Ocena |

|   |  |  |   |   | jakości badania |
|---|--|--|---|---|-----------------|
| obserwacyjne kohortowe, retrospektywne  | wieloośrodkowe (44 ośrodki), międzynarodowe (6 krajów: Francja, Hiszpania, UK, Grecja, Polska, Turcja) | chorzy leczeni pomiędzy rokiem 08.2012 a 07.2016 | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu DOC, leczeni CAB<sup>+</sup>, N=574</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>(ADT)<sup>++</sup>→DOC→CAB, N=267</li> <li>ADT→DOC→CAB→ART, N=124</li> </ul> | 6/9 wg NICE     |
| <b>Komentarz</b>  |  |  |   |   |                 |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |  |  |   |   |                 |

**Tab. 74. Ocena krytyczna badania Angelergues 2014.**

| Angelergues 2014  |  |                                |   |  |                       |
|---|--|--------------------------------|---|--|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków            | Czas obserwacji                | Populacja, N  | Interwencja*, N  | Ocena jakości badania |
| jednoramienne obserwacyjne retrospektywne   | wieloośrodkowe, Francja (8) i Turcja (1) | 14,3 m-ca (mediana obserwacji) | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po leczeniu DOC, leczeni CAB, N=125</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 25 mg/m<sup>2</sup>/3 tyg. +PRE 10 mg/d, N=125</li> </ul> | 6/8 wg NICE           |
| <b>Komentarz</b>  |  |                                |   |  |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |  |                                |   |  |                       |



**Tab. 75. Ocena krytyczna badania Buonerba 2017.**

| Buonerba 2017   |                               |  |   |   |                       |
|---|-------------------------------|--|---|---|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji                              | Populacja, N  | Interwencja*, N   | Ocena jakości badania |
| jednoramienne obserwacyjne retrospektywne   | 1 ośrodek we Włoszech         | chorzyleczeni CAB pomiędzy 01.2011 a 01.2017 | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC leczeni wcześniej DOC, leczeni CAB, N=91</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB+PRE, N=57</li> </ul> | 5/8 wg NICE           |
| <b>Komentarz</b>  |                               |  |   |   |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |                               |  |   |   |                       |

**Tab. 76. Ocena krytyczna badania Caffo 2014.**

| Caffo 2014  |                               |                             |  |   |                       |
|---|-------------------------------|-----------------------------|--|---|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji             | Populacja, N   | Interwencja*, N   | Ocena jakości badania |
| jednoramienne obserwacyjne retrospektywne   | wieloośrodkowe, Włochy        | 6 m-cy (mediana obserwacji) | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC leczeni po DOC co najmniej dwoma nowymi lekami, N=260</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 25 mg/m<sup>2</sup>/3 tyg. +PRE 10 mg/d, po DOC, N=89</li> </ul> | 4/8 wg NICE           |
| <b>Komentarz</b>  |                               |                             |  |   |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |                               |                             |  |   |                       |

**Tab. 77. Ocena krytyczna badania QoLiTime.**

| QoLiTime (Hofheinz 2017/Hammerer 2018)  |                               |                                  |  |  |                       |
|---|-------------------------------|----------------------------------|--|--|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji                  | Populacja, N   | Interwencja*, N  | Ocena jakości badania |
| jednoramienne obserwacyjne prospektywne   | 158 ośrodków w Niemczech      | 4,4 m-ca (mediana obserwacji)/bd | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC** leżący CAB, N=587</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 25 mg/m<sup>2</sup>/3 tyg. +PRE 10 mg/d, N=587</li> </ul> | 7/8 wg NICE           |
| <b>Komentarz</b>  |                               |                                  |  |  |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC; ** wnioski z badania dotyczą chorych z progresją w trakcie lub po DOC, dlatego włączono badanie do przeglądu. |                               |                                  |  |  |                       |

**Tab. 78. Ocena krytyczna badania Houts 2014.**

| Houts 2014  |                               |   |   |  |                       |
|---|-------------------------------|---|---|--|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji                                     | Populacja, N  | Interwencja*, N  | Ocena jakości badania |
| obserwacyjne kohortowe retrospektywne   | 12 ośrodków w USA             | bd (przedstawiono dane od 01.04.2011 do 31.12.2012) | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC leżący wcześniej DOC (z progresją lub po niepowodzeniu DOC), N=284</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB, N=60</li> <li>ABI, N=71</li> </ul> | 6/9 wg NOS            |
| <b>Komentarz</b>  |                               |   |   |  |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |                               |   |   |  |                       |

**Tab. 79. Ocena krytyczna badania Kongsted 2016.**

| Kongsted 2016   |                               |                 |  |  |                       |
|---|-------------------------------|-----------------|--|--|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji | Populacja, N   | Interwencja*, N  | Ocena jakości badania |
| obserwacyjne kohortowe retrospektywne   | 1 ośrodek w Danii             | bd              | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC leczeni CAB**, N=94</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 25 mg/m<sup>2</sup>/3 tyg. +PRE 5 mg/2xd, N=28</li> </ul> | 5/9 wg NOS            |
| <b>Komentarz</b>  |                               |                 |  |  |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC; ** w wszyscy chorzy byli wcześniej leczeni DOC. |                               |                 |  |  |                       |

**Tab. 80. Ocena krytyczna badania Oh 2017.**

| Oh 2017   |                               |                 |  |  |                       |
|---|-------------------------------|-----------------|--|--|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków | Czas obserwacji | Populacja, N   | Interwencja*, N  | Ocena jakości badania |
| obserwacyjne kohortowe retrospektywne   | wieloośrodkowe, USA           | bd              | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC, leczeni wcześniej DOC, N=646</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB, N=123</li> <li>ABI/ENZ, N=506</li> </ul> | 7/9 wg NOS            |
| <b>Komentarz</b>  |                               |                 |  |  |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |                               |                 |  |  |                       |

**Tab. 81. Ocena krytyczna badania Sonpavde 2015.**

| Sonpavde 2015   |                                     |   |  |   |                       |
|---|-------------------------------------|---|--|---|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków       | Czas obserwacji   | Populacja, N   | Interwencja*, N   | Ocena jakości badania |
| obserwacyjne kohortowe retrospektywne   | wieloośrodkowe – 350 ośrodków w USA | chorzy leczeni CAB lub/i ABI pomiędzy 04.2011 a 05.2012 | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC, leczeni wcześniej DOC, N=350</li> </ul> | CAB, N=54<br><ul style="list-style-type: none"> <li>ABI, N=183</li> </ul> | 5/9 wg NOS            |
| <b>Komentarz</b>  |                                     |   |  |   |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |                                     |   |  |   |                       |

**Tab. 82. Ocena krytyczna badania Stenner 2017.**

| Stenner 2017  |   |  |   |   |                       |
|---|---|--|---|---|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków             | Czas obserwacji  | Populacja, N  | Interwencja*, N   | Ocena jakości badania |
| obserwacyjne kohortowe prospektywne   | wieloośrodkowe – 36 ośrodków w Szwajcarii | bd (badanie przeprowadzone pomiędzy 12.2011 a 03.2015) | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC z progresją po leczeniu DOC, N=138</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB, N=59</li> </ul> | 4/9 wg NOS            |
| <b>Komentarz</b>  |   |  |   |   |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |   |  |   |   |                       |

**Tab. 83. Ocena krytyczna badania Suner 2016.**

| Suner 2016  |                                       |   |   |   |                       |
|---|---------------------------------------|---|---|---|-----------------------|
| Metoda i rodzaj badania   | Liczba i lokalizacja ośrodków         | Czas obserwacji                               | Populacja, N  | Interwencja*, N   | Ocena jakości badania |
| jednoramienne obserwacyjne retrospektywne   | wieloośrodkowe - 21 ośrodków w Turcji | chorzy leczeni CAB pomiędzy 04.2012 a 12.2014 | <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z mCRPC z progresją po DOC, z ECOG 0-2, leczeni CAB, N=103</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>CAB 25 mg/m<sup>2</sup>/3 tyg. +prednizolon 5 mg/2xd, N=103</li> </ul> | 3/8 wg NICE           |
| Komentarz   |                                       |   |   |   |                       |
| * podano jedynie dla wydzielonych w badaniach podgrup odpowiadających interwencji analizowanej w niniejszej analizie, tj. CAB(+PRE) po DOC. |                                       |   |   |   |                       |

**Tab. 84. Ocena krytyczna opracowania wórnego Summers 2017.**

| Summers 2017  |   |  |  |   |                                  |
|---|---|--|--|---|----------------------------------|
| Metoda badania  | Rodzaj badań  | Populacja  | Interwencje  | Oceniane punkty końcowe   | Ocena jakości badania            |
| przeгляд systematyczny  | badania RCT fazy II, III i IV, niezależnie od statusu zaślepienia, badania nierandomizowane, w tym jednoramienne i obserwacyjne | chorzy ≥18 r.ż. z diagnozą mCRPC po wcześniejszym leczeniu DOC lub terapią na bazie taksanów | CAB, ABI, ENZ, sipuleucel-T, MIT, ipilimumab lub estramustyna  | przeżywanie, czas do progresji, odpowiedź, zdarzenia kostne, odpowiedź PSA, czas do progresji PSA, czas do zastosowania opiatów, czas do progresji bólu, zdarzenia niepożądane, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) i zużycie zasobów | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia  |   |  | Włączone badania   |   |                                  |
| MEDLINE, Embase, Cochrane CENTRAL (oraz przeszukiwano abstrakty konferencyjne z lat 2011-2015: <i>American Society of Clinical Oncology, ASCO-Genitourinary, European Society for</i> |   |  | 13 badań RCT i 107 badań nierandomizowanych, w tym dla kabazytakselu odpowiednio: 1 RCT (TROPIC) i 46 bez randomizacji |   |                                  |

| Summers 2017   |  |
|--|--|
| <i>Medical Oncology, American Urological Association, American Association for Cancer Research, European Association of Urology, Société Internationale d'Urologie</i> ) w lutym 2015 z datą odcięcia styczeń 2010 | (14 programów wczesnego dostępu, 3 badania porównujące pacjentów z wielu programów wczesnego dostępu, 1 propsektywne wieloramienne, 5 prospektywnych jednoramiennych, 15 retrospektywnych/niejasnego typu, 8 badań ekonomicznych raportujących zużycia zasobów medycznych*). Do przeglądu włączono również badania RCT dla ABI, ENZ i RAD, tj. COU-AA-301, AFFIRM i ALSYMPCA, włączone również do niniejszego przeglądu. |
| Komentarz  |  |
| * nie wszystkie z tych badań zostały włączone do niniejszej analizy ze względu na bardziej rygorystyczne kryteria włączenia niż w Summers 2017.  |  |

**Tab. 85. Ocena krytyczna opracowania w tórnego Perletti 2015.**

| Perletti 2015  |                      |   |   |   |                                  |
|--|----------------------|---|---|---|----------------------------------|
| Metoda badania   | Rodzaj badań         | Populacja   | Interwencje   | Oceniane punkty końcowe   | Ocena jakości badania            |
| przeгляд systematyczny metaanaliza*  | badania RCT fazy III | chorzy z mCRPC z progresją w trakcie lub po DOC w I linii | systemowe interwencje doświadczalnych w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem, w skojarzeniu lub nie z kortykosteroidem | przeżywanie całkowite (pierwszorzędowy) oraz przeżywanie wolne od progresji radiograficznej i ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia ≥3)  | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia   |                      |   |   | Włączone badania  |                                  |
| Wyszukiwanie prowadzono w bazach Pub Med, MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, BIOSIS, LILACS i innych bazach danych oraz rejestrach badań ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> , <a href="http://www.controlled-trials.com/">http://www.controlled-trials.com/</a> , <a href="http://www.clinicaltrials.gov/">http://www.clinicaltrials.gov/</a> ) i abstrakty konferencyjne ( <i>the European Association of Urology</i> , <a href="http://www.uroweb.org/">http://www.uroweb.org/</a> , <i>the American Urological Association</i> , |                      |   |   | 10 publikacji raportujących wyniki z 5 badań klinicznych obejmujących łącznie 5047 pacjentów. Badania te dotyczyły enzalutamidu (AFFIRM), ipilimumabu, abirateronu (COU-AA-301), orteronelu i kabazytakselu (TROPIC). |                                  |

| Perletti 2015   |  |
|---|--|
| http://www.auanet.org/). Przeszukiwanie baz danych pokryło okres pomiędzy styczniem 2004 r. (rok zatwierdzenia DOC jako terapii I linii w CRPC) i styczniem 2015 r. |  |
| Komentarz   |  |
| * metaanaliza dotyczy jedynie ABI i orteronelu, czyli leków o takich samych mechanizmach działania.   |  |

**Tab. 86. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Loblaw 2013.**

| Loblaw 2013  |              |   |   |   |                                  |
|--|--------------|---|---|---|----------------------------------|
| Metoda badania   | Rodzaj badań | Populacja   | Interwencje   | Oceniane punkty końcowe   | Ocena jakości badania            |
| przeгляд systematyczny   | badania RCT  | chorzy z mCRPC*, zarówno nieleczeni wcześniej chemioterapią, jak i leczni wcześniej chemioterapią | terapię ogólnoustrojową lub ich skojarzenie (z wył. pierwotną lub wtórną terapią antyandrogenową, leki działające ochronnie w odniesieniu do układu kostnego lub radionuklidu) z placebo lub innymi lekami  | przeżycie całkowite, kontrola choroby (tj. PFS, czas do progresji, czas do niepowodzenia leczenia, odpowiedź nowotworu i odpowiedź PSA), odpowiedź objawowa lub paliatywna, jakość życia lub ocena bezpieczeństwa | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia   |              |   | Włączone badania  |   |                                  |
| Wyszukiwanie prowadzono w bazach MEDLINE i EMBASE (dla okresu między 2003 r. a czerwcem 2012 r.), <i>the Cochrane Library</i> (poszukiwano przeglądów systematycznych i ocen technologii medycznych) i stronach konferencyjnych ( <i>the American Society of Clinical Oncology</i> - lata 2009-2012). Uwzględniono również referencje z odpowiednich artykułów i sugestie ekspertów. |              |   | 25 publikacji, obejmujących chorych nieleczonych wcześniej chemioterapią lub chorych leczonych wcześniej chemioterapią. W tej drugiej grupie (tj. z wcześniejszą progresją choroby w trakcie lub po terapii DOC), dla której włączono 5 badań klinicznych (w tym TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI i AFFIRM dla ENZ; pozostałe 2 dotyczą nie analizowanych w niniejszym raporcie leków). |   |                                  |

Łobław 2013

Komentarz

\* co najmniej 50 chorych w każdym ramieniu badania

**Tab. 87. Ocena krytyczna opracowania wórnego Poorthuis 2017.**

| Poorthuis 2017  |              |   |   |                              |                             |
|---|--------------|---|---|------------------------------|-----------------------------|
| Metoda badania  | Rodzaj badań | Populacja                                       | Interwencje   | Oceniane punkty końcowe      | Ocena jakości badania       |
| przegląd systematyczny  | RCT          | chorzy z mCRPC z progresją w trakcie lub po DOC | CAB, MIT, ABL, ENZ, rad, sipuleuciel-T, orteronel, ipilimumab i sunitynib   | OS, PFS, jakość życia lub ZN | Umiarkowana wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia  |              |   | Włączone badania  |                              |                             |
| Wyszukiwanie prowadzono w bazach PubMed, EMBASE, <i>the Cochrane Library</i> (dla okresu pomiędzy 2007-07.06.2016). |              |   | Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 34 publikacji raportujących wyniki z 9 badań RCT, w tym badanie TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABL, AFFIRM dla ENZ i ALSYMPCA dla RAD. |                              |                             |
| Komentarz   |              |   |   |                              |                             |
| brak  |              |   |   |                              |                             |

**Tab. 88. Ocena krytyczna opracowania wórnego Saeterdal 2016 (NIPH).**

Saeterdal 2016 (NIPH)



| Saeterdal 2016 (NIPH)   |              |                        |   |   |                                  |
|---|--------------|------------------------|---|---|----------------------------------|
| Metoda badania  | Rodzaj badań | Populacja              | Interwencje   | Oceniane punkty końcowe                               | Ocena jakości badania            |
| raport HTA - przegląd systematyczny i metaanaliza*  | badania RCT  | dorośli chorzy z mCRPC | ABI, CAB, ENZ, RAD w porównaniu z inną terapią lub z placebo  | OS, PFS, jakość życia i poważne zdarzenia niepożądane | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia  |              |                        | Włączone badania  |   |                                  |
| Wyszukiwanie prowadzono w październiku 2015 r. w bazach <i>Ovid MEDLINE(R)</i> , <i>Embase (Ovid)</i> , <i>Cochrane Library: Central Register of Controlled Trials (Central)</i> , <i>NHS Economic Evaluations Database (NHS EED)</i> , <i>Centre for Reviews and Dissemination: NHS EED</i> , <i>Web of Science</i> , <i>PubMed</i> , <i>Epistemonikos</i> , <i>Google Scholar</i> . (strategie wyszukiwania przedstawiono w aneksie do raportu NIHR). Kontaktowano się również z przedsiębiorstwami farmaceutycznymi w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz poszukiwano badań w toku (w bazach <i>ClinicalTrials.gov</i> i <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)</i> z datą odcięcia styczeń 2016 r.). |              |                        | 8 badań RCT (16 publikacji), z których analizowanemu problemu decyzyjnemu (chorzy po DOC) odpowiadały 4 badania (TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI, AFFIRM dla ENZ i ALSYMPCA dla RAD) |   |                                  |
| Komentarz   |              |                        |   |   |                                  |
| * wyniki w raporcie NIPH przedstawiono osobno dla ABI, ENZ, CAB i RAD, w tym w podziale na chorych leczonych wcześniej chemioterapią lub nieleczonych. Metaanalizę sieciową przeprowadzono przy wykorzystaniu badań po i przed chemioterapią łącznie, stąd wyniki metaanalizy nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały przedstawione w niniejszej analizie.   |              |                        |   |   |                                  |

Tab. 89. Ocena krytyczna opracowania wórnego Zhao 2018.

Zhao 2018

| Zhao 2018   |              |                                  |   |  |                                  |
|---|--------------|----------------------------------|---|--|----------------------------------|
| Metoda badania  | Rodzaj badań | Populacja                        | Interwencje   | Oceniane punkty końcowe                        | Ocena jakości badania            |
| przeгляд systematyczny i metaanaliza*   | badania RCT  | chorzy z CRPC z progresją po DOC | terapię farmakologiczną stosowaną u chorych z CRPC, w tym CAB, ABI, RAD; komparator w postaci aktywnego leczenia, prednizonu i placebo, placebo lub brak interwencji                | OS, PFS, odpowiedź PSA i zdarzenia niepożądane | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia  |              |                                  | Włączone badania  |  |                                  |
| Przeszukiwano główne elektroniczne bazy danych, w tym PubMed, <i>Web of Science</i> i Embase z datą odcięcia styczeń 2017 r.  |              |                                  | 17 badań RCT dla 14 różnych interwencji, w tym badanie TROPIC dla CAB, COU-AA-301 dla ABI (ale również badanie Sun 2016 przeprowadzone na populacji azjatyckiej) i ALSYMPCA dla RAD |  |                                  |
| Komentarz   |              |                                  |   |  |                                  |
| * Metaanalizę siedmiową przeprowadzono przy wykorzystaniu wszystkich badań włączonych do opracowania, w tym niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy, stąd wyniki metaanalizy siedmiowej nie dotyczą analizowanego problemu decyzyjnego i nie zostały przedstawione w niniejszej analizie. W związku z powyższym poniżej przedstawiono jedynie wyniki metaanalizy przeprowadzonej parami. |              |                                  |   |  |                                  |

**Tab. 90. Ocena krytyczna opracowania wórnego Fryzek 2018.**

| Fryzek 2018   |              |                                   |   |                         |                                  |
|---|--------------|-----------------------------------|---|-------------------------|----------------------------------|
| Metoda badania  | Rodzaj badań | Populacja                         | Interwencje   | Oceniane punkty końcowe | Ocena jakości badania            |
| metaanaliza (przeгляд systematyczny patrz Summers 2017) | badania RCT  | chorzy z mCRPC z progresją po DOC | CAB, ABI, ENZ; jako komparator najlepsza opieka wspomagająca              | OS, PFS i ZN            | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia                  |              |                                   | Włączone badania  |                         |                                  |
| patrz Summers 2017                                      |              |                                   | 3 badania RCT - AFFRIM (dla ENZ), COU-AA-301 (dla ABI) i TROPIC (dla CAB) |                         |                                  |

| Fryzek 2018 |  |
|-------------|--|
| Komentarz   |  |
| brak        |  |

**Tab. 91. Ocena krytyczna opracowania wórnego Tassinari 2018.**

| Tassinari 2018   |              |                                    |  |   |                                  |
|--|--------------|------------------------------------|--|---|----------------------------------|
| Metoda badania   | Rodzaj badań | Populacja                          | Interwencje  | Oceniane punktykońcowe  | Ocena jakości badania            |
| przeгляд systematyczny i metaanaliza   | badania RCT  | chorzy z mCRPC z opornością na DOC | ABI, ENZ, CAB i RAD w porównaniu z placebo lub inną terapią                        | przeżywanie całkowite w całkowitej populacji (pierwszorzędowy) oraz w zdefiniowanych subpopulacjach, a także czas do progresji PSA w całkowitej populacji badań | Krytycznie niska wg skali AMSTAR |
| Przeszukane bazy danych, data odcięcia   |              |                                    | Włączone badania   |   |                                  |
| MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CRISP i <i>Cochrane Systematic Reviews Databases</i> od stycznia 2000 do lutego 2018 r. |              |                                    | do metaanalizy włączono 4 badania RCT - raporty końcowe z badań COU-AA-301, AFFIRM |   |                                  |
| Komentarz  |              |                                    |  |   |                                  |
| brak   |              |                                    |  |   |                                  |

## 15.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

| Analiza kliniczna |   | Rozdział             | Komentarz  |
|-------------------|---|----------------------|--|
| 1                 | Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: w spólczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji? | 2.2                  | szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozd. 2.4)  |
| 2                 | Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?  | 2.3                  | szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozd. 7)  |
| 3                 | Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?   | 3.3                  |  |
| 4                 | Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:   |                      |  |
|                   | charakterystyki badanej populacji,  | 3.1                  |  |
|                   | charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,  | 3.1                  |  |
|                   | parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,   | 3.1                  |  |
|                   | metodyki badań?   | 3.1                  |  |
| 5                 | Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?  | 4.1                  |  |
| 6                 | Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:  |                      |  |
|                   | zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,  | 4.2, 4.2.1           |  |
|                   | zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?   | 4.2.1                |  |
| 7                 | Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:   |                      |  |
|                   | porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,   | 5, 6, 7              | porównanie bezpośrednie możliwe jedynie z MIT, porównanie z refundowanymi technologiami w ramach zestawienia wyników |
|                   | wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,  | 4.1, 4.2, 8, 9, 15.6 |  |
|                   | opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,   | 3.3                  |  |

|   | Analiza kliniczna   | Rozdział               | Komentarz  |
|---|---|------------------------|--|
|   | 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,   | 4.2                    |  |
|   | charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:   | 15.8                   |  |
|   | opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:<br>- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,<br>- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,<br>- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, | 4.2.1 (Tab. 15)        |  |
|   | kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,  | 4.2.3 (Tab. 18)        |  |
|   | opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,   | 4.2.1 (Tab. 14)        | wskazano, że badania były randomizowane                              |
|   | charakterystyki grupy osób badanych,  | 4.2.5                  |  |
|   | charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,  | 4.2.1 (Tab. 14)        | wskazano liczebność i dawkowanie w grupach interwencji i komparatora |
|   | wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,  | 4.2.4 (Tab. 19)        |  |
|   | informacji na temat odsetka osób, które prze stały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,  | 4.2.6 (Tab. 23)        |  |
|   | wskazanie źródeł finansowania badania,  | 4.2.1 (Tab. 15)        |  |
|   | ze stawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,  | 5, 6, 7, 8.1, 9.1, 9.2 |  |
|   | informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?   | 10                     |  |
| 8 | Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?  | -                      | nie dotyczy  |

| Analiza kliniczna |  | Rozdział      | Komentarz |
|-------------------|--|---------------|-----------|
|                   | <b>Ogólne adnotacje</b>  |               |           |
| 9                 | Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:                  |               |           |
|                   | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, | Piśmiennictwo |           |
|                   | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?   | Piśmiennictwo |           |

Na podstawie: Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [stan na 07.10.2016].

## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).....   | 21 |
| Tab. 2. Chorzy na raka gruczołu krokowego* (ICD-10 C61) w Polsce leczeni DOC w latach 2013-2017 oraz ABI w latach 2014-2017 wg danych NFZ.**.....   | 24 |
| Tab. 3. Ceny abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 zgodnie z Obwieszczeniem MZ.....   | 27 |
| Tab. 4. Kryteria włączenia i wykluczenia.....   | 28 |
| Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ); dane na dzień 19.12.2017 r./24.07.2018 r. ....                 | 32 |
| Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy EMBASE ( <i>Elsevier</i> ); dane na dzień 19.12.2017 r./24.07.2018 r. ....                | 32 |
| Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 19.12.2017 r./24.07.2018 r. ....                      | 33 |
| Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań klinicznych dotyczących skuteczności kabazytakselu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 19.12.2017 r./24.07.2018 r. ....  | 34 |
| Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ, RAD w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ); dane na dzień 18.12.2017 r./24.07.2018 r. ....   | 34 |
| Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ, RAD w systemie bazy EMBASE ( <i>Elsevier</i> ); dane na dzień 18.12.2017 r./24.07.2018 r. .... | 35 |
| Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CAB, ABI, ENZ, RAD w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 19.12.2017 r./24.07.2018 r. ....       | 36 |
| Tab. 12. Ocena jakości badań wtórnych włączonych do opracowania wg skali AMSTAR 2.....  | 51 |
| Tab. 13. Ocena jakości badań wtórnych włączonych do opracowania wg skali AMSTAR 2 cd.....   | 52 |
| Tab. 14. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do opracowania - badanie randomizowane TROPIC.....  | 61 |
| Tab. 15. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do opracowania - badanie randomizowane TROPIC cd.....   | 63 |
| Tab. 16. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....  | 65 |
| Tab. 17. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).....   | 66 |
| Tab. 18. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia pacjentów - badanie TROPIC.....  | 66 |
| Tab. 19. Zestawienie punktów końcowych analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa w badaniu TROPIC.....   | 70 |
| Tab. 20. Charakterystyka populacji w badaniu TROPIC.....  | 74 |
| Tab. 21. Charakterystyka populacji w badaniu TROPIC, cd.....  | 75 |
| Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniu TROPIC, cd.....  | 76 |
| Tab. 23. Chorzy, którzy nie ukończyli badania, n (%) - zestawienie wyników.....   | 77 |
| Tab. 24. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov.....   | 78 |
| Tab. 25. Wyniki oceny skuteczności w badaniu TROPIC: CAB vs MIT.....  | 80 |

---

|  |     |
|--|-----|
| Tab. 26. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Liczba zgonów.....  | 81  |
| Tab. 27. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Liczba zgonów – wyniki zaktualizowane.....                                      | 82  |
| Tab. 28. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja choroby.....  | 83  |
| Tab. 29. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja nowotworu.....  | 83  |
| Tab. 30. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja PSA.....  | 84  |
| Tab. 31. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja bólu.....   | 85  |
| Tab. 32. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź nowotworu.....  | 86  |
| Tab. 33. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź PSA.....  | 87  |
| Tab. 34. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź w odniesieniu do bólu.....  | 88  |
| Tab. 35. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Stopień sprawności wg ECOG.....   | 89  |
| Tab. 36. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Natężenie bólu.....   | 91  |
| Tab. 37. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu TROPIC: CAB vs MIT, zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia.....      | 94  |
| Tab. 38. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu TROPIC: CAB vs MIT, zaburzenia niehematologiczne 3. lub 4. stopnia.....   | 94  |
| Tab. 39. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zgony. Badanie TROPIC.....  | 95  |
| Tab. 40. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zdarzenia niepożądane. Badanie TROPIC.....                                    | 96  |
| Tab. 41. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia. Badanie TROPIC.....              | 99  |
| Tab. 42. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Niehematologiczne ZN 3. lub 4. stopnia. Badanie TROPIC.....                   | 102 |
| Tab. 43. Przeżycie całkowite – zestawienie wyników.....  | 108 |
| Tab. 44. Przeżycie całkowite w podgrupach – zestawienie wyników, HR [95%CI], N.....                                      | 109 |
| Tab. 45. Przeżycie całkowite w podgrupach cd. – zestawienie wyników, HR [95%CI], N.....                                  | 109 |
| Tab. 46. Progresja choroby – zestawienie wyników.....  | 112 |
| Tab. 47. Pozostałe wyniki – zestawienie wyników.....   | 115 |
| Tab. 48. Zgony i zdarzenia niepożądane łącznie, n (%) – zestawienie wyników.....   | 119 |
| Tab. 49. Charakterystyka badań dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.....                                   | 121 |
| Tab. 50. Wyniki skuteczności w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.....                         | 125 |
| Tab. 51. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach dotyczących efektywności praktycznej kabazytakselu.....                       | 127 |
| Tab. 52. Ocena jakości badań jednoramiennych kohortowych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).....               | 128 |
| Tab. 53. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.....  | 130 |
| Tab. 54. Zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania leczenia – EAP + CUP – wyniki europejskie.....       | 133 |
| Tab. 55. Zdarzenia niepożądane – EAP – wyniki globalne.....  | 134 |
| Tab. 56. Wyniki dotyczące bólu według kwestionariusza EQ-5D – badanie EAP Wielka Brytania.....                           | 137 |
| Tab. 57. Wyniki dotyczące oceny jakości życia według kwestionariusza AQoL-8D – badanie EAP Australia – średnia (SD)..... | 140 |
| Tab. 58. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kabazytaksel.....                | 141 |

---



|   |     |
|---|-----|
| Tab. 59. WHO Uppsala Monitoring Centre – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących kabazytaksel..... | 143 |
| Tab. 60. Zestawienie wyników dla CAB, ABI, ENZ i RAD – przeżycie całkowite.....   | 156 |
| Tab. 61. Arkusz oceny badania wg Jadad.....   | 163 |
| Tab. 62. Skala sprawności ECOG.....   | 172 |
| Tab. 63. Skala sprawności Karnofsky'ego.....  | 173 |
| Tab. 64. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0. ....  | 174 |
| Tab. 65. Badania RCT włączone do przeglądu systematycznego – CAB, ABI, ENZ, RAD.....  | 177 |
| Tab. 66. Pozostałe dowody naukowe włączone do przeglądu systematycznego dla kabazytakselu.....                                      | 181 |
| Tab. 67. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań RCT dla CAB/ABI/ENZ/RAD.....  | 183 |
| Tab. 68. Pozostałe dowody naukowe dla kabazytakselu wykluczone z przeglądu systematycznego.....                                     | 190 |
| Tab. 69. Ocena krytyczna badania TROPIC.....  | 201 |
| Tab. 70. Ocena krytyczna badania COU-AA-301.....  | 202 |
| Tab. 71. Ocena krytyczna badania AFFIRM.....  | 203 |
| Tab. 72. Ocena krytyczna badania ALSYMPCA.....  | 205 |
| Tab. 73. Ocena krytyczna badania Angelergues 2018.....  | 207 |
| Tab. 74. Ocena krytyczna badania Angelergues 2014.....  | 208 |
| Tab. 75. Ocena krytyczna badania Buonerba 2017.....   | 209 |
| Tab. 76. Ocena krytyczna badania Caffo 2014.....  | 209 |
| Tab. 77. Ocena krytyczna badania QoLiTime.....  | 210 |
| Tab. 78. Ocena krytyczna badania Houts 2014.....  | 210 |
| Tab. 79. Ocena krytyczna badania Kongsted 2016.....   | 211 |
| Tab. 80. Ocena krytyczna badania Oh 2017.....   | 211 |
| Tab. 81. Ocena krytyczna badania Sonpavde 2015.....   | 212 |
| Tab. 82. Ocena krytyczna badania Sterner 2017.....  | 212 |
| Tab. 83. Ocena krytyczna badania Suner 2016.....  | 213 |
| Tab. 84. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Summers 2017.....   | 213 |
| Tab. 85. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Perletti 2015.....  | 214 |
| Tab. 86. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Loblaw 2013.....  | 215 |
| Tab. 87. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Poorthuis 2017.....   | 216 |
| Tab. 88. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Saeter dal 2016 (NIPH).....   | 216 |
| Tab. 89. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Zhao 2018.....  | 217 |
| Tab. 90. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Fryzek 2018.....  | 218 |
| Tab. 91. Ocena krytyczna opracowania wtórnego Tassinari 2018.....   | 219 |

## Spis rycin

|   |     |
|---|-----|
| Ryc. 1. Liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego w latach 1999-2015 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2020 (trend wykładniczy).....  | 24  |
| Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabazytakselu (diagram QUOROM/PRISMA).#.....  | 56  |
| Ryc. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań RCT dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu i dichlorku radu Ra-223 (diagram QUOROM/PRISMA).#..... | 58  |
| Ryc. 4. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony (RR).....   | 81  |
| Ryc. 5. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony (RD).....   | 81  |
| Ryc. 6. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony – wyniki zaktualizowane (RR).....   | 82  |
| Ryc. 7. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Zgony – wyniki zaktualizowane (RD).....   | 82  |
| Ryc. 8. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja choroby (RR).....   | 83  |
| Ryc. 9. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja choroby (RD).....   | 83  |
| Ryc. 10. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja nowotworu (RR).....  | 84  |
| Ryc. 11. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja nowotworu (RD).....  | 84  |
| Ryc. 12. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja PSA (RR).....  | 85  |
| Ryc. 13. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja PSA (RD).....  | 85  |
| Ryc. 14. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja bólu (RR).....   | 86  |
| Ryc. 15. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Progresja bólu (RD).....   | 86  |
| Ryc. 16. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź nowotworu (RR).....  | 86  |
| Ryc. 17. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź nowotworu (RD).....  | 87  |
| Ryc. 18. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź PSA (RR).....  | 87  |
| Ryc. 19. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź PSA (RD).....  | 88  |
| Ryc. 20. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź w odniesieniu do bólu (RR).....  | 88  |
| Ryc. 21. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Odpowiedź w odniesieniu do bólu (RD).....  | 88  |
| Ryc. 22. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Stopień sprawności wg ECOG (RR).....   | 90  |
| Ryc. 23. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Stopień sprawności wg ECOG (RD).....   | 91  |
| Ryc. 24. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Natężenie bólu (RR).....   | 92  |
| Ryc. 25. Ocena skuteczności: CAB vs MIT. Natężenie bólu (RD).....   | 93  |
| Ryc. 26. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zgony (RR).....  | 95  |
| Ryc. 27. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zgony (RD).....  | 95  |
| Ryc. 28. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zdarzenia niepożądane (RR).....  | 97  |
| Ryc. 29. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zdarzenia niepożądane (RD).....  | 98  |
| Ryc. 30. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RR).....  | 100 |
| Ryc. 31. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Zaburzenia hematologiczne 3. lub 4. stopnia (RD).....  | 101 |
| Ryc. 32. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Niehematologiczne ZN 3. lub 4. stopnia (RR).....   | 103 |
| Ryc. 33. Ocena bezpieczeństwa: CAB vs MIT. Niehematologiczne ZN 3. lub 4. stopnia (RD).....   | 104 |
| Ryc. 34. Średnie wyniki EQ5D-3L podczas badania EAP Wielka Brytania.....  | 136 |
| Ryc. 35. Średnie wyniki QoL VAS podczas badania EAP Wielka Brytania.....  | 136 |

Ryc. 36. Średnie zmiany wyników EQ-5D-3L w porównaniu z wartościami początkowymi u pacjentów w badaniu EAP Wielka Brytania ..... 137

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [stan na 07.10.2016].

<sup>2</sup> Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegelt T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. Epub 2016 Aug 25.

<sup>3</sup> Mohler JL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer (NCCN Guidelines®). Version 3.2018. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site) [stan na 23.07.2018].

<sup>4</sup> Hormone Refractory Prostate Cancer. <http://www.hrpro.org/definitionofhrpc.html> [stan na 07.10.2016].

<sup>5</sup> Strum SB. Important Principles in Chemotherapy: Regimens Treating Androgen-Independent Prostate Cancer. *PCRI INSIGHTS* 1999;2(4):10-6.

<sup>6</sup> Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_07\\_Nowotwory%20układu%20moczowopłciowego.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20układu%20moczowopłciowego.pdf) [stan na 21.07.2018].

<sup>7</sup> Wiechno P, Demkow T. Zasady postępowania u chorych na hormonoopornego raka stercza. *Przegląd Urologiczny* 2006;7/5(39). <http://www.przegląd-urologiczny.pl>.

<sup>8</sup> Chang SS, Benson MC, Campbell SC, et al. Society of Urologic Oncology Position Statement: redefining the management of hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2005;103:11-21.

<sup>9</sup> Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2017. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> [stan na 15.03.2018].

<sup>10</sup> Nelson JB, Kantoff PW, Sartor OA, Petrylak DP. New alternatives for the management of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Review* 2006;6(4c):300-12.

<sup>11</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. O nowotworach. Gruczoł krokowy. <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/> [stan na 20.07.2018 r.].

<sup>12</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia, dane statystyczne. Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego (C61). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-gruczolu-krokowego-c61/> [stan na 21.07.2018 r.].

<sup>13</sup> Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2012.

<sup>14</sup> Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> [stan na 21.07.2018].

<sup>15</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. 2012. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/11\\_OT\\_431\\_17\\_Kabazytaksel.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/11_OT_431_17_Kabazytaksel.pdf), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/RP\\_28\\_2012\\_kabazytaksel.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/RP_28_2012_kabazytaksel.pdf) [stan na 07.10.2016].

<sup>16</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018. <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 25.07.2018].

<sup>17</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.

<sup>18</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_5\\_the\\_cochrane\\_collaborations\\_tool\\_for\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_5_the_cochrane_collaborations_tool_for_assessing_risk_of_bias.htm) [stan na 05.03.2018].

<sup>19</sup> Kalkulator dostępny na <http://moosenose.com/EBCalculator.htm>.

<sup>20</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration 2008.

<sup>21</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.

<sup>22</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

<sup>23</sup> Zlecenie 113/2012. Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krkowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna. Wersja 1.2. Aestimo, Kraków 2012. <http://bip.aotm.gov.pl/zlecenie-1132012/> [dostęp 20.12.2017].

<sup>24</sup> Zlecenie 008/2017. Xtandi® (enzalutamid) w leczeniu dorosłych chorych na przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację po niepowodzeniu terapii docetakselem. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna wersja 1.1. MAHTA, Warszawa 2017.

<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4838-008-2017-zlc> [dostęp 20.12.2017].

<sup>25</sup> Zlecenie 015/2015. Xofigo® (dichlorek radu-223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Aestimo, Kraków 2014. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3859-015-2015-zlc> [dostęp 20.12.2017].

<sup>26</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, 2016 [dostęp 20.10.2016].

<sup>27</sup> De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.

<sup>28</sup> Iacovelli R, Altavilla A, Procopio G, Bracarda S, Santoni M, Cascinu S, Cortesi E. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Dec;16(4):323-7.

<sup>29</sup> EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.

<sup>30</sup> Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

<sup>31</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. <http://www.urpl.gov.pl/pl> [stan na 24.07.2018].

<sup>32</sup> European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [stan na 24.07.2018].

<sup>33</sup> EMA European Database of ADR; <http://www.adrreports.eu/> [stan na 24.07.2018].

<sup>34</sup> Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> [stan na 24.07.2018].

<sup>35</sup> WHO Uppsala Monitoring Centre; <http://www.vigiaccess.org/> [stan na 24.07.2018].

<sup>36</sup> Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak A, Wolff AC. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006 1;24(19):3187-205.

<sup>37</sup> Stevenson 2011, Lloyd Jones M, Kearns B, Littlewood Ch, Wong R. Cabazitaxel for the second-line treatment of hormone refractory, metastatic prostate cancer: A single technology appraisal. *Health Technology Assessment. School of Health and Related Research (SchARR)* 2011.

<sup>38</sup> Heidenreich A, Scholz HJ, Rogenhofer S, Arsov C, Retz M, Müller SC, Albers P, Gschwend J, Wirth M, Steiner U, Miller K, Heinrich E, Trojan L, Volkmer B, Honecker F, Bokemeyer C, Keck B,

Otremba B, Ecstein-Fraisse E, Pfister D. Cabazitaxel Plus Prednisone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing After Docetaxel: Results from the German Compassionate-use Programme. *Eur Urol*. 2012 Sep 3.

<sup>39</sup> de Bono J, Sartor O, Geffriaud-Ricouard C, Joulain F, Widmark A. Cabazitaxel shows a consistently greater survival benefit compared to mitoxantrone in patients with mCRPC. *Nowotwory* 2014;64(1).

<sup>40</sup> Pouessel D, Oudard S, Gravis G, Priou F, Shen L, Culine S. [Cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: the TROPIC study in France]. *Bull Cancer*. 2012 Jul-Aug;99(7-8):731-41.

<sup>41</sup> Bahl, A., S. Masson, et al. (2015). Final Quality of Life and Safety Data for Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel in the UK Early Access Programme (Eap) (Nct01254279). *BJU International* 116(6): 880-887.

<sup>42</sup> ECOG Performance Status. [http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf\\_stat.html](http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html) [stan na 07.10.2016].

<sup>43</sup> Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50(3):125-8.

<sup>44</sup> Bailar JC III, Mellinger GT, Gleason DF. Survival rates of patients with prostatic cancer, tumor stage, and differentiation—preliminary report. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(3):129-36.

<sup>45</sup> Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press 2004. World Health Organization Classification of Tumors; vol 7.

<sup>46</sup> Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. [w] MacLeod CM. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ. Press 1949;196.

<sup>47</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i wsp. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.

<sup>48</sup> Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009;03:39. [http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&\\_tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D](http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&_tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D)

<sup>49</sup> Kryteria PCWG-2 progresji RGK choroby zostały utworzone przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych RGK poprzez zweryfikowanie wcześniejszych kryteriów RECIST i zostały opisane w publikacji Scher 2008.

<sup>50</sup> Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365-76.

<sup>51</sup> Arraras Urdaniz JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Lainez Milagro N, Manterola Burgaleta A, Martínez Lopez E, Romero Rojano P, Martínez Aguillo M. The

ecortc quality of life questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). Validation study for Spanish prostate cancer patients. Arch Esp Urol. 2008 Oct;61(8):949-54.

<sup>52</sup> Bernert S., Fernández A., Haro J.M. i wsp. Comparison of different valuation methods for population health status measured by the EQ-5D in three european countries. Value in Health 2009; 12 (5): 750-758.

<sup>53</sup> Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res. 2005 Aug;14(6):1523-32.

<sup>54</sup> Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010;13(2):289-97.

<sup>55</sup> Turska W, Skowron A. Metodyka oceny jakości życia. Farm Pol, 2009, 65(8): 572-580. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3: 89–97.

<sup>56</sup> Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Questionnaire FACT-P, <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> [stan na 06.03.2018].

<sup>57</sup> Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277–99.

<sup>58</sup> Polański J, Chudiak AK, Rosińczuk J. Kwestionariusze stosowane w ocenie wybranych objawów raka płuca.

<sup>59</sup> Leppert W, Forycka M. Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory. Gastroenterologia Polska 2011;18(3):127-31.

<sup>60</sup> Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain. 1983 Oct;17(2):197-210.

<sup>61</sup> Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osaba D(ed). Effect of Cancer on Quality of Life, Chapter 21. CRC Press, Boca Raton FL, 1991.

<sup>62</sup> Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore. 1994 Mar;23(2):129-38. Review.

<sup>63</sup> Leppert W, Majkowicz M. Polish Brief Pain Inventory for pain assessment and monitoring of pain treatment in patients with cancer. J Palliat Med. 2010;13(6):663-8.